

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N^o

817

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Fernando SILVA PEÑA

Diplomé en Médecine Coloniale

Né le 22 Septembre 1904 à Guatemala (Guatemala)

RECHERCHES

SUR

**LES BESOINS DE L'ORGANISME
EN ACIDE ASCORBIQUE**

Président : M. CHAMPY, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

—
1935

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N° —

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Fernando SILVA PEÑA

Diplomé en Médecine Coloniale

Né le 22 Septembre 1904 à Guatemala (Guatemala)

RECHERCHES

SUR

**LES BESOINS DE L'ORGANISME
EN ACIDE ASCORBIQUE**

Président : M. CHAMPY, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1935

LE DOYEN : G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Physiologie.....	ROUVIERE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	DESGREZ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	Robert DEBRE.
Pathologie médicale et générale	BRUMPT.
Pathologie chirurgicale	BAUDOUIN.
Anatomie pathologique	CHEVASSU.
Histologie	ROUSSY.
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive.....	HARVIER.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	FIESSINGER.
	Maurice VILLARET
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale.....	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	N..
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologie.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BENARD (Henri) Pathologie médicale.
 BERNARD (E).. Pathologie médicale.
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BULLIARD..... Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 FEY..... Urologie.
 GALLIARD..... Parasitologie.
 GASTINEL..... Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET..... Physiologie.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENEAU.. Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-Laryng.
 HAZARD..... Pharmacologie.
 HUGUENIN..... Anatomie pathologique
 JOANNON..... Hygiène.
 LABBE (Henri). Chimie biologique.
 LACOMME..... Obstétrique.
 LANTUEJOUL. Obstétrique.

MM.

LAROCHE (Guy) Pathologie médicale
 LEMAIRE..... Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale
 Mlle J. LEVY.. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiâ-
 trie.
 MOREAU..... Pathologie médicale.
 MOULONG'JET. Pathologie chirurgicale
 MOUQUIN..... Pathologie médicale.
 OBERLING..... Anatomie pathologique
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale
 PIEDELIEVRE. Médecine légale.
 PORTES..... Obstétrique.
 RICHEL..... Physiologie.
 SANNIE..... Chimie biologique.
 SENEQUE..... Pathologie chirurgicale
 TROISIER Pathologie expérimentale
 TURPIN..... Pathologie médicale.
 VIGNES..... Obstétrique.
 WILMOTH..... Pathologie chirurgicale
 BESANÇON.... Hydrologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale
 BUSQUET..... Pharmacologie.
 CHAILLEY BERT Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.
 ABRAMI Clinique médicale.
 ALAJOUANINE. Clinique médicale.
 AUBERTIN..... Clinique médicale.
 BRULE Clinique médicale.
 CHABROL Clinique médicale.
 CHIRAY Clinique médicale.
 DONZELOT Clinique médicale.
 DUVOIR Clinique médicale.
 LIAN Clinique médicale.
 PASTEUR-VALLÉRY-RADOT Clinique médicale.
 SEZARY Clinique médicale.

MM.
 BASSET Clinique chirurgicale.
 BROQU Clinique chirurgicale.
 CADENAT Clinique chirurgicale.
 GATELLIER ... Clinique chirurgicale.
 HEITZ-BOYER.. Clinique chirurgicale.
 MOURE Clinique chirurgicale.
 QUENU..... Clinique chirurgicale.
 SCHWARTZ Clinique chirurgicale.
 VELTER Clinique chirurgicale.

MM.
 ECALLE..... Clinique obstétricale.
 GUENIOT..... Clinique obstétricale.
 LE LORIER Clinique obstétricale.
 LEVY-SOLAL ... Clinique obstétricale.
 METZGER..... Clinique obstétricale

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé..... Education Physique.
 LEDOUX-LEBARD..... Radiologie clinique.
 WEILL-HALLE ... Puériculture.
 FREY..... Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE
(In memoriam)

A MA MÈRE

*A qui je dois tout. Très bien
faible hommage pour sa ten-
dresse infinie.*

A MES FRÈRES ET SŒURS

Très affectueusement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CHAMPY

PROFESSEUR D'HISTOLOGIE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

*Qui m'a accueilli dans son
laboratoire et m'a fait le grand
honneur de présider cette thèse.*

*Ma très profonde reconnais-
sance.*

A MON MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GIROUD

*En témoignage de profonde
reconnaissance la plus vive
pour cette thèse que je lui dois,
pour mon initiation aux recher-
ches scientifiques et la direction
qu'il a bien voulu m'accorder.*

AU DOCTEUR ARTURO CALLEJAS

*Qu'il trouve ici l'expression
de mon amitié fraternelle in-
altérable.*

A MADEMOISELLE D. DELVIEL

Preuve de ma sincère amitié.

A MES AMIS LES DOCTEURS
GEORGE FUENTES NOVELLA

et

JUAN RAF. MORA (*in memoriam*)

*En souvenir de la franche
camaraderie qui nous a toujours
unis.*

A MES MAITRES
DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX DE PARIS

A MES MAITRES
DE L'HOPITAL SAN JOSÉ
ET DE LA FACULTÉ DE GUATEMALA

INTRODUCTION

A l'heure actuelle, à la suite d'un grand nombre de travaux, l'existence et l'importance des vitamines est maintenant acquise. Elles agissent à doses très faibles, mais cependant mesurables. On a pu en effet préciser les quantités minima nécessaires à l'organisme et en particulier établir les doses suffisantes pour empêcher l'apparition des manifestations fondamentales des diverses carences.

Cependant il semble, et cela en particulier pour la vitamine C, que les doses généralement données comme suffisantes n'assurent pas un équilibre normal de l'organisme.

Monsieur le Professeur agrégé Giroud, dont les travaux sur la vitamine C sont bien connus, nous a proposé de faire des recherches sur le besoin de l'organisme en acide ascorbique.

Nous nous sommes attaché dans ce travail à préciser ces doses.

Notre tâche a été rendue plus facile, grâce aux conseils et aux initiatives personnelles de M. le Pro-

fesseur Giroud. Nous le prions de bien vouloir accepter l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre admiration sincère.

Nous adressons nos remerciements à M^{me} L. Randoin qui a mis à notre disposition sa grande compétence et même certains de ses résultats expérimentaux.

Nous remercions également l'Ingénieur Agronome A. Barratte, de l'Institut Pasteur, avec qui, une grande partie de ces expériences ont été effectuées.

Que nos amis du laboratoire d'Histologie, A. Rakoto Ratsimamanga, C.P. Leblond, Chalopin, M^{me} Rabinowicz et M^{lle} Hartmann, veuillent accepter l'expression de notre sympathie, pour leur collaboration amicale.

Doses nécessaires de vitamines en général

D'une façon générale les quantités nécessaires des diverses vitamines sont très petites — ce qui ne veut pas dire indéfiniment petites. Il y a pour elles, comme pour les autres substances dont l'organisme a besoin, un minimum indispensable et de plus souvent variable avec les divers types d'animaux.

Les recherches actuelles poursuivies sur les vitamines purifiées ou pures ont permis d'établir ces faibles valeurs. Il en a été ainsi pour la vitamine D. On sait maintenant qu'il faut un γ (1 millième de

milligramme) d'ergosterol irradié par jour pour préserver un rat du rachitisme.

Pour la vitamine B₂, 5 à 10 γ du pigment cristallisé (Kuhn) suffisent pour rétablir la croissance normale des rats.

Il en est de même pour la vitamine A : Kuhn et Brockmann ont montré en effet que les provitamines A sont efficaces chez le rat aux doses de 2,5-5 γ . Les carotènes α et β qui ne contiennent qu'un noyau d'ionone β sont suffisants à la dose de 5 γ ; tandis que le carotène β qui contient 2 noyaux d'ionone β est suffisant à la dose de 2,5 γ .

Avec la vitamine C les doses nécessaires sont bien plus considérables (0 gr. 50 à 1 mgr. 35 d'acide ascorbique); de plus il semble que ces doses indiquées dans la littérature sont insuffisantes pour assurer l'équilibre normal de l'organisme.

Notions Générales sur la Vitamine C

Nature et Propriétés

Après de nombreuses recherches et d'importants travaux, on est arrivé à bien connaître la nature chimique de la vitamine C.

Les recherches de nature chimique de Bezssonoff ayant pour but d'extraire la vitamine C contenue dans le chou ont permis à Rygh et Szent Györgyi de faire des découvertes fort intéressantes.

Tandis que Rygh et ses collaborateurs (1933) soutenant que la vitamine C est constituée par un phénol qui serait la méthyl-nor-narcotine, allié à un autre corps réducteur, Szent Györgyi, de son côté, a pu déterminer la nature chimique exacte de la vitamine C.

En effet, ce savant hongrois, se basant sur les expériences de Bezssonoff, et partant de l'étude comparée des substances oxydo-réductrices dans le règne végétal et animal, a pu extraire un facteur réducteur d'importance primordiale.

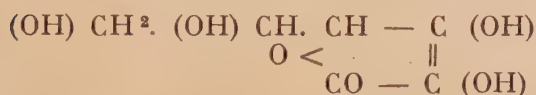
Ce corps qui répond à la formule $C^6H^8O^6$, à qui il a donné d'abord le nom d'acide hexonurique et

plus tard « acide ascorbique » est le facteur antiscorbutique.

L'acide ascorbique extrait soit des surrénales, soit des poivrons, malgré plusieurs cristallisations successives pour la purification, était doué de propriétés antiscorbutiques aussi bien curatives que préventives.

L'acide ascorbique a été essayé par de nombreux savants de différents pays (M^{me} Randoin, Demole, Tillmans, Von Euler, Zilva et Harpis) et tous ont été unanimes à reconnaître l'identité de la vitamine C et de l'acide ascorbique de Szent-Györgyi.

Grâce aux travaux de Michel et Kraft, Euler et Martins, Cox, Hirst et Reynolds la formule chimique développée de la vitamine C est établie :



Reichstein et Gussman, Haworth et Hirst ont pu faire la synthèse de l'acide ascorbique ; actuellement on exploite industriellement la vitamine C synthétique.

Propriétés physiques.

C'est un corps cristallisé dont le point de fusion est à 184°-187°.

Son spectre d'absorption est caractérisé par une bande à 265 mμ en solution neutre ou à 245 mμ en solution acide.

Son pouvoir rotatoire sur la lumière polarisée est

[a] $D^{20} + 23^{\circ}$. Très soluble dans l'alcool méthylique et dans l'eau, et l'est moins dans l'alcool éthylique et l'acétone.

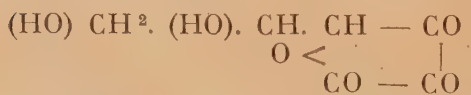
Propriétés chimiques.

Une des propriétés de l'acide ascorbique, la plus importante, est son extrême oxydabilité, c'est donc un réducteur énergique.

Il réduit la liqueur de Fehling, le permanganate de potassium en milieu alcalin ou neutre, le nitrate d'argent, même à PH^4 .

C'est sur ces propriétés réductrices que sont basées les différentes méthodes de dosages chimiques et grâce aux travaux antérieurs de Szent-Györgyi, sur l'action du nitrate d'argent au niveau de la cortico-surrénale, Giroud et Leblond ont imaginé une méthode de détection histochimique très précise permettant de localiser la vitamine C à l'intérieur même de la cellule.

Son oxydation qui peut être réversible (*in vivo* et *in vitro*) peut donner naissance à l'acide déhydro-ascorbique de formule



Cet acide peut être réduit et transformé en acide ascorbique plus ou moins facilement par d'autres corps mais plus particulièrement par le glutathion.

Propriétés physiologiques.

Cette réversibilité de l'oxydation de l'acide ascorbique peut être la base de son rôle physiologique en particulier dans les phénomènes d'oxydo-réduction dans l'organisme, aussi bien animal que végétal. La présence de l'acide ascorbique semble être nécessaire pour le processus respiratoire des tissus vivants. En effet Höjer a pu constater que la consommation d'oxygène des tissus (méthode de Warburg) d'un animal scorbutique est diminuée.

Harrisson a vu que l'adjonction d'acide ascorbique au tissu hépatique d'un animal scorbutique augmente de 5 à 57 % la consommation d'oxygène.

Il joue également un rôle dans la pigmentogenèse, Szent-Gyorgyi a pu démontrer que l'administration à haute dose d'acide ascorbique permet de supprimer la pigmentation des malades atteints de maladie d'Addison. L'administration à doses massives de vitamine C permet d'améliorer cet état.

Signalons aussi la fonction activante de l'acide ascorbique sur différents ferments : la catalase, la papaïne, l'érepsine, la cathepsine et l'arginase.

De plus la vitamine C joue un rôle important dans la défense de l'organisme. Diverses recherches ont en effet montré que la résistance du terrain organique était diminuée dans ces cas de carence vis-à-vis de l'infection tuberculeuse (Beiling, Mac Conkey

et Smith, Mouriquand) des infections dues au pneumocoque (Wamoscher), au staphylocoque (Findlay), au streptocoque (Jackson et Moody), au colibacille, au charbon, au pyocyanique (Mouriquand, Rochaix et Michel); enfin il y aurait diminution de la résistance à certaines toxines spécialement la toxine diphtérique (Beiling), et récemment Harde aurait constaté certains faits en faveur du rôle protecteur de la vitamine C contre cette toxine.

Récemment, certains expérimentateurs (Rinehard et Connor) ont avancé que la vitamine C jouerait un rôle important dans la genèse de la maladie de Bouillaud ou rhumatisme articulaire aigu; Clausen signale cependant que Keith et Clayton ont vu, dans le rhumatisme articulaire aigu, le sang, l'urine et les amygdales renfermer des quantités normales de vitamine C.

Reyer et Conti ont remarqué que la pyélite du nourrisson guérit plus vite si on additionne le régime de vitamine C.

Nassau et Singer ont constaté dans une crèche un rapport manifeste entre le nombre des infections et leur durée (nombre de jours de fièvre) et la carence C.

Abels a également remarqué la constance des infections au cours du scorbut et a admis l'existence d'une dysergie scorbutique.

Importance de la vitamine C pour l'organisme en général.

Quelle est l'importance de la vitamine C pour l'organisme ? Cette question ne se pose que pour un certain nombre d'organismes et ne se pose pas de la même façon pour tous ceux-ci.

Organismes non carençables.

Naturellement cette question ne se pose pas pour les animaux qui synthétisent eux-mêmes l'acide ascorbique et ce sont les plus nombreux.

Depuis longtemps Parson, Sepkowski, Nelson ont prouvé la synthèse de la vitamine C chez le rat en montrant que le foie de ces animaux soumis à un régime carencé conservait ses propriétés anti-scorbutiques.

En 1926, Hauge et Carrick ont montré par des faits indiscutables la synthèse de l'acide ascorbique chez certains animaux. Ils ont montré l'existence de la vitamine C dans l'embryon d'œufs produits par des poules mises au régime avitaminé. En effet les foies des poulets de cinq semaines issus de ces œufs et mis au régime carencé depuis leur naissance, avaient une réelle valeur antiscorbutique.

Ces faits ont été contrôlés par Ray sur des œufs mis à couvrir en employant la méthode chimique et

en dosant l'acide ascorbique tous les deux jours. Ses résultats ont été les suivants, en milligrammes d'acide ascorbique par gramme.

1 jour 0

4 jours 0,124 dans l'embryon — 0 dans le blanc
et le jaune.

8 jours 0,160 dans l'embryon.

foie de poulet (à la naissance) 0,260 par gramme.

Giroud et Leblond en utilisant leur méthode histo-chimique (injection de nitrate d'argent acide) ont confirmé ces faits. Ils ont obtenu chez des rats au régime carencé depuis 4 à 12 semaines, les mêmes réactions (noircissement de la surrénale en particulier) que chez l'animal dont l'alimentation est normale. Ils ont observé les mêmes faits chez le chat après 30 jours de mise au régime.

Organismes carençables.

La question de doses de la vitamine ne se pose en fait que pour les êtres qui ne peuvent pas se suffire à eux-mêmes en acide ascorbique : ce sont spécialement l'homme, le singe, le cobaye et le porc. Pour eux seuls, l'acide ascorbique est une vitamine et une vitamine absolument indispensable à leur vie.

Cependant tous ces êtres ne sont pas à mettre sur le même plan, car leurs besoins sont différents. C'est ce qui est net pour l'homme et le cobaye. Le cobaye

aurait en effet besoin de quatre fois plus de vitamines que l'homme par unité de poids.

Ces besoins peuvent également varier avec l'âge sur l'état fonctionnel. Ainsi la femelle gestante et le nouveau-né ne semblent pas avoir les mêmes besoins qu'un jeune ou un adulte.

De plus les besoins en vitamines sont fonction de divers facteurs : activité, nutrition. Van Eckelen et ses collaborateurs ont vu par exemple que la fatigue produisait chez le rat un abaissement de moitié environ du taux d'acide ascorbique dans les surrénales et le foie.

Mouriquand et ses élèves ont montré que les besoins en vitamines dépendaient du régime. Des animaux privés d'aliments résistent plus longtemps que des animaux recevant beaucoup d'aliments. Ce fait avait été bien observé pour la vitamine B₂ par M^{me} Randoïn et Simonnet qui avaient vu que les besoins en vitamines étaient fonction de la richesse du régime en hydrates de carbone « une ration renfermant l'énergie potentielle nécessaire à un organisme n'entretient cet organisme (ou ne permet sa croissance que si le rapport $\frac{\text{vitamine B}}{\text{glucides}}$ ne descend pas au-dessous d'une certaine valeur. Des troubles éclatent soit lorsqu'on augmente suffisamment la proportion des glucides d'une ration soit quand on diminue la proportion des

vitamines B, car des deux manières on produit un déséquilibre ».

Insuffisance de vitamine C :
états inapparents, précarence, carence.

On comprend ainsi l'importance considérable que joue la vitamine C pour les êtres qui ne la synthétisent pas ou du moins d'une façon insuffisante (homme, cobaye etc...) et on se rend ainsi compte de l'importance d'un apport alimentaire suffisant pour assurer le fonctionnement normal de ces êtres.

L'importance des quantités de vitamine C apparaît d'une façon particulièrement nette quand on étudie l'ensemble des travaux cliniques ou expérimentaux et en particulier ceux de Mouriquand et de son école.

En fonction de l'importance de la carence, c'est-à-dire de l'insuffisance de l'apport en vitamine, on peut en effet reconnaître toute une série d'états. A côté du scorbut typique se voit toute une série de formes frustes, plus ou moins difficiles à reconnaître et d'états anormaux plus ou moins difficiles à identifier. Le scorbut avec son purpura, ses hématomes péri-articulaires, son anémie, son asthénie, sa terminaison mortelle est heureusement à l'heure actuelle accidentel au moins en Europe ; mais par contre les formes frustes et les états anormaux sont assez répandus sinon très fréquents.

Toutes ces formes et ces états dépendent à la fois de la quantité de vitamine présente dans le régime et de la durée de ce régime. On peut avec Mouriquand distinguer l'état inapparent (sans manifestation clinique), la précarence (formes frustes) et enfin la carence affirmée.

Toutes ces formes se retrouvent dans le scorbut typique au cours de son évolution, les deux premières se retrouvent dans le scorbut fruste ; elles ne sont alors que des stades, elles peuvent d'autre part se constituer d'une manière fixe avec des régimes insuffisants ; ils constituent alors à proprement parler des états.

Le *stade inapparent*, auquel se superpose l'*état inapparent* est caractérisé comme son nom l'indique par une hypovitaminose sans symptômes cliniques. Il peut être défini, comme nous le verrons plus loin, par l'examen chimique et histochimique des organes (ce stade dure chez le cobaye au régime carencé total environ une dizaine de jours). Mais même par la clinique ce stade inapparent peut être dévoilé par des facteurs de révélation tel que par exemple l'extrait thyroïdien ou certaines infections (Mouriquand et ses collaborateurs).

Nassau et Singer ont récemment observé le rôle de la carence latente dans le développement des infections chez de jeunes enfants, (crèche).

En période normale sur 100 jours il y aurait	1, 9 d'infection
En période de scorbut latent ou typique	6, 9
En période de guérison	2, 9

En clinique humaine, vers la fin au moins de ce stade inapparent on peut, en étudiant le taux de vitamine des urines, avoir des présomptions sur l'existence de ce stade inapparent.

La précarence est caractérisée par des symptômes frustes difficiles parfois à rechercher. Chez le cobaye au régime carencé, elle s'étend environ du 10^e jour au 18^e jour et est surtout caractérisée comme l'ont montré Weill et Mouriquand par la douleur à la pression au niveau des articulations; chez l'homme, elle se manifeste essentiellement par une fragilité capillaire et la tendance hémorragique, que l'on peut révéler par plusieurs méthodes en particulier (Göthlin), par la compression du bras par exemple suivie d'un décompte des suffusions sanguines (signe du lacet).

Les hémorragies spontanées, spécialement les pétiéches, les crythocyturies sont très caractéristiques.

Le préscorbut se caractérise aussi et assez précocement par l'anémie. C'est un de ses symptômes le plus constant. Elle correspond à une baisse considérable de l'hémoglobine et à une diminution du nombre des globules rouges (Bertoye, Weill).

Des troubles cutanés (hyperkératoses, poussées d'eczéma des œdèmes), des douleurs articulaires de lésions radiographiques des épiphyses, des troubles généraux, fièvre (chez le jeune enfant), diarrhée, la perte de poids constituent également des signes importants.

Le *scorbut* proprement dit est facile à reconnaître.

Chez l'enfant le scorbut type est marqué par un arrêt de la croissance pondérale, de l'anémie, mais surtout par des lésions hémorragiques ostéopériostées, spécialement au niveau de l'extrémité des os longs. Les hémorragies gingivales sont aussi à signaler. Des hémorragies viscérales et surtout des complications infectieuses en terminent l'évolution.

Chez le cobaye les troubles ostéoarticulaires, l'ébranlement des dents, la fragilité des os, la diarrhée sanguinolante sont bien caractéristiques.

Chez l'adulte les lésions hémorragiques gingivales et cutanées sont très marquées. Toujours s'y associent les lésions osseuses, dentaires et viscérales (hémorragies spécialement).

Naturellement la carence complète ou presque complète ne donne pas immédiatement les symptômes du scorbut. L'évolution de la carence comporte comme stades précurseurs les états de maladie inapparente de présorbut avant d'arriver au stade de scorbut vrai. Dans ce dernier on peut de plus avec

Mouriquand y distinguer deux stades. Un premier *stade curable* et un *stade incurable ou terminal* (malgré l'administration de vitamine C).

Les doses nécessaires de vitamine C d'après les auteurs.

De nombreux auteurs ont cherché à préciser quelles étaient les doses nécessaires en vitamine C. Leurs conclusions ne sont pas toutes identiques.

M^{me} L. Randoin constate que 0 mgr. 05 et 0 mgr. 10 d'acide ascorbique pur qui sont par rapport aux doses nécessaires des autres vitamines (A et D) de fortes doses sont insuffisantes pour protéger le cobaye du scorbut. Après 20 jours apparaissent comme en carence pure la tuméfaction des articulations, l'amaigrissement, les hémorragies, l'évolution de la courbe de poids se superpose à celle de la carence complète. Enfin la mort survient au bout d'un mois environ. A partir de 0 mgr. 50 l'état des animaux demeurerait normal, aucun symptôme ne s'observerait tout au moins pendant 100 jours. Avec 0 mgr. 75 ou 1 mgr. d'acide ascorbique équivalent sensiblement à 2 cc de jus de citron qui correspond d'ailleurs bien à la teneur de ce dernier en vitamine.

Pour Szent-Györgyi, il faudrait environ 1 mgr.

d'acide ascorbique par jour et par cobaye pour le préserver du scorbut (ce qui fait 3 mgr. 3 au kilogramme environ).

Pour Bezssonoff, il faudrait 7 cc. de jus d'orange, soit 4 mgr. 50 par kilogramme, ce qui fait environ 1 mgr. 35 par cobaye de 300 grammes.

D'après Birch 0 mgr. 9 d'acide ascorbique suffirait à protéger l'animal de lésions macroscopiques.

Lund, Spur et Friderica pensent qu'on peut empêcher les lésions dentaires avec 0 mgr. 70.

D'autres même pensent que 0 mgr. 50 seraient encore suffisants pour le cobaye (Göthlin).

Pour l'homme les besoins seraient moindres. D'après Bezssonoff il suffirait de 1 mgr. 2 par kg., ce qui ferait 70 mgr. environ pour un homme adulte.

D'après Göthlin 15 mgr. par jour suffiraient pour un homme de 60 kg.

Discussion sur les doses nécessaires

Ces doses permettent en effet la survie des animaux et surtout les plus fortes avec une apparence normale. Mais permettent-ils réellement l'équilibre normal de l'organisme. Il n'est peut-être pas si facile qu'on le supposerait au premier abord de reconnaître l'état normal d'un organisme. L'aspect général d'un animal, son évolution pondérale, sa reproduction sont des

caractères de première valeur. Ce dernier phénomène paraît, dans le cas particulier assez important à observer. Les troubles de la fonction génitale sont assez précoces spécialement au niveau de l'ovaire. Ces troubles portent d'abord sur le cycle œstral. Miura et Okabe (1933) observent que chez la guenon en avitaminose, les troubles du cycle menstruel sont le premier signe à apparaître et le dernier à disparaître en cas de revitaminisation. Goetsch (1930) voit que chez le cobaye le rythme œstral est maintenu régulièrement jusqu'à ce que l'animal commence à perdre du poids.

D'autre part, si une femelle enceinte est mise en avitaminose, l'avortement se produit infailliblement, sauf si le régime est commencé vers la fin de la gestation (Kramer, Harmann et Brill 1933); d'ailleurs la fécondation d'une femelle au régime avitaminé ne se produit pas; elle ne se produirait régulièrement que si les animaux reçoivent des doses d'acide ascorbique plus fortes que celles qu'on pense habituellement être suffisantes (5 cc de jus de citron se sont avérés insuffisants).

L'observation d'autres systèmes organiques complète assez bien cette étude, et il en est particulièrement ainsi du système circulatoire, sang et vaisseaux dans le cas particulier.

On sait que c'est en particulier par l'étude de la résistance vasculaire (méthode du lacet) que l'on a recherché (Göthlin) à dépister les formes frustes ou inapparentes du scorbut.

La recherche des signes anémiques est également utile (nombre des globules, quantité d'hémoglobine).

La connaissance des formes inapparentes de la carence que nous devons à Mouriquand oblige cependant à beaucoup de prudence et incite à rechercher le maximum de critères d'un état normal.

Giroud et Leblond ont recherché à retrouver chimiquement les caractéristiques de cet état.

Taux normal de vitamine C.

On sait en effet que *les animaux qui synthétisent l'acide ascorbique ont une teneur assez constante en acide ascorbique dans leurs tissus*. Cette teneur varie avec les différents organes mais reste assez fixe pour un organe donné.

Les recherches de Harris et Ray, de Svirbely, de Gough et Zilva, de von Euler, de Giroud et Leblond (méthodes histo-chimiques et chimiques) ont établi que les divers organes avaient des teneurs assez différentes en acide ascorbique.

La teneur de la surrénale est très élevée ; chiffres exprimés en milligrammes par gramme de tissus frais.

	Von Euler et Klussmann	Harris et ses collaborateurs	Svirbely
bœuf	1, 1	1, 85	0, 76
lapin	0, 94-1, 6	—	2, 16
rat	2, 2	—	5, 20
veau	—	—	0, 99
brebis	—	—	1, 33
chien	—	—	1, 46
chat	—	—	1, 22
souris	—	—	2, 40

Voici quelques chiffres obtenus par Giroud, Leblond, Ratsimamanga et Rabinowicz :

lapin	=	2 mgr.50		
bœuf	=	médulaire 1 mgr.129	corticale =	1 mgr. 557
cheval	=	médulaire 1 mgr.38	« =	1 mgr. 76
mouton	=	médulaire 1 mgr.15	« =	1 mgr. 38

Les tissus lutéiniques de l'ovaire constituent un lieu d'élection pour l'acide ascorbique. D'après Huszak la teneur de ce tissu chez la vache serait de 1 mgr 19. Le tissu ovarien, le liquor folliculi seraient beaucoup moins riches. Von Euler a confirmé ces notions.

La partie glandulaire de l'hypophyse est également très riche en acide ascorbique.

Von Euler a trouvé chez le bœuf 1 mgr. 3 dans le lobe antérieur et 1 mgr. 2 dans le lobe antérieur et moyen.

Giroud et Leblond, Ratsimamanga ont dosé séparément les 3 lobes de l'hypophyse. Ils ont trouvé dans le lobe antérieur du bœuf 1,65, le lobe intermédiaire 2, 01 et dans le lobe postérieur 0,55.

Le foie est beaucoup moins riche que tous ces organes.

Voici les valeurs trouvées par Svirbely chez divers animaux.

porc	0, 12 d'acide ascorbique par gramme.
bœuf	0, 31
veau	0, 33
chien	0, 16
chat	0, 18
lapin	0, 11
souris	0, 45
rat	0, 21

Le sang ne contient que de très petites quantités d'acide ascorbique. Le tissu conjonctif et le tissu adipeux n'en contiennent que des traces (0, 01 à 0, 02), le tissu musculaire est également fort pauvre.

De l'ensemble de ces dosages, il résulte manifestement que *les divers organes ont des teneurs très différentes, mais que chaque organe en particulier a dans l'organisme normal un taux assez fixe en acide ascorbique, on peut le considérer comme normal.* Pour la surrénale le taux normal serait au-dessus de 1 mgr. par gramme de tissu frais.

Il y avait donc lieu de se demander, comme l'ont fait Giroud, Leblond, Ratsimamanga et Rabinowicz si l'on ne pouvait utiliser ces valeurs comme critère de l'état normal. Pour préciser davantage et éliminer en particulier le rôle qui pouvait jouer dans les valeurs l'acide ascorbique exogène. Ces auteurs donc, recher-

chent chez une série d'espèces animales le taux normalement établi. Voici les résultats obtenus chez des animaux soumis à des régimes carencés (Les chiffres des rats proviennent d'expériences conduites par Mme Randoin en collaboration avec Giroud et Leblond).

Surrénale :	rat	1,63
	lapin	2,01
	chat	0,82
Foie :	rat	0,29
	lapin	0,18
	chat	0,11
Rein :	rat	0,19
	lapin	0,12
	chat	0,05
Muscle :	rat	0,02
	lapin	0,02
	chat	0,007

La constatation de la *fixité de ces valeurs* et spécialement dans *certains organes* chez lesquels l'acide ascorbique se trouve en liaison avec une fonction précise (organes riches) ont amené ces auteurs à considérer cette fixité comme importante et à regarder ces valeurs comme *des caractéristiques de l'état normal*.

De fait les expériences conduites en collaboration avec Chuc ont montré que ces niveaux normaux présentaient une certaine stabilité : en particulier

qu'il était difficile de les surélever quelque fut le mode d'introduction de l'acide ascorbique.

En admettant ce principe on est amené à définir chimiquement *l'état normal et les autres états*. C'est ce que ces auteurs ont fait en utilisant les données de la méthode de Tillmans. Ils ont superposé aux états cliniques définis en particulier par Mouriquand des états définis chimiquement.

C'est d'abord *l'état normal* caractérisé par des valeurs analogues aux valeurs normales observées chez les êtres non carençables.

Au-dessous des valeurs normales, ils ont admis une série de valeurs inférieures que semble n'accompagner aucun signe extérieur. C'est la *déficience chimique* correspondant au stade inapparent ; puis une série de valeurs plus basses encore s'accompagnant de signes extérieurs légers, c'est la *précarence chimique* correspondant aux formes frustes du scorbut et enfin des valeurs encore plus faibles bien que positives semble-t-il encore (réaction de Bezssonoff toujours positive), c'est la *carence chimique* correspondant au scorbut caractérisé.

On peut donc juger de l'état d'un organisme qui ne synthétise pas l'acide ascorbique par ses caractéristiques chimiques.

On peut voir si les valeurs des divers organes en acide ascorbique sont égales, voisines ou inférieures

aux valeurs normales, par exemple si elles se rapprochent ou s'écartent d'une valeur de 1 mgr. par gramme de tissu frais pour la surrénale. Cet organe constitue le test le plus important. C'est en effet le seul organe riche, facile à doser, l'hypophyse est généralement trop petite, le corps jaune aléatoire.

On peut utiliser d'autres organes pour compléter la confrontation des animaux observés aux animaux normaux. Nous nous sommes toujours adressé au foie, au rein et dans un certain nombre de cas au testicule, au cerveau et aux muscles.

On peut également utiliser la méthode histo-chimique — noircissement de la surrénale en particulier — à la suite d'injection de nitrate d'argent. On peut par ce moyen comparer les réactions des divers organes à ceux d'animaux normaux et par suite voir combien elles s'en approchent ou s'en éloignent. On a pu ainsi juger avec une certaine approximation la valeur de certains régimes (conserves etc...). Cette méthode si précise au point de vue anatomique et histologique reste néanmoins très approximative, ainsi vaut-il mieux utiliser les méthodes chimiques, celle de Tillmans ou de Bezssonoff. C'est essentiellement la première que nous avons utilisée.

Résultats de quelques régimes de valeurs diverses en vitamine

Avant de commencer l'exposé de nos recherches personnelles, nous réunissons ici les résultats de quelques régimes contenant des taux très différents de vitamine C.

Voici d'abord les résultats des dosages, selon la méthode de Tillmans, d'animaux soumis à la carence complète avec le régime de Randoin et Lopez Lomba, après 10 jours de régime au moins.

Moyenne sur 6 animaux

surrénale	0 mgr. 04
rein	0 mgr. 01
foie	0 mgr. 03

Ces animaux présentent naturellement tous les troubles caractéristiques du scorbut.

Nous avons réuni les observations d'animaux dues à l'obligeance de Mme Randoin et recevant environ 0 mgr. 41 de vitamine par jour sous forme de feuilles de carottes.

Moyenne sur deux animaux

surrénale	0 mgr. 09
rein	0 mgr. 03
foie	0 mgr. 03

Croissance très ralentie, hémorragies aux genoux, hémoglobine 65 %.

Animaux nourris avec la racine de betterave conservée en silo, du boudin végétal et du foin sec. Ces animaux consommaient environ 30 gr. de betterave ce qui correspond à peu près à 1 mgr. 20 d'acide ascorbique.

Moyenne sur 8 animaux

surrénale	0 mgr. 19
rein	0 mgr. 05
foie	0 mgr. 05

Ces animaux avaient une reproduction imparfaite (avortements). Certains présentaient de petites lésions hémorragiques aux genoux.

Animaux nourris essentiellement avec des feuilles de choux-fleur et du son. Ces animaux recevaient ainsi plus de 100 mgr. d'acide ascorbique.

Moyenne sur 5 animaux

surrénale	1 mgr. 43
rein	0 mgr. 15
foie	0 mgr. 35

Tous ces animaux naturellement ne présentaient aucun trouble.

Essais de doses diverses d'Acide Ascorbique

Expérience avec la luzerne.

L. F. Lew et F. William qui ont étudié la valeur antiscorbutique de la luzerne considèrent cette plante comme une bonne source de vitamine C. La plante jeune serait plus riche que la plante fleurie. La feuille contiendrait jusqu'à 4 mgr. 5 d'acide ascorbique par la méthode de Tillmans. Avec des doses de 0 mgr. 25 à 0 mgr. 30 de luzerne par jour, soit 0 mgr. 8 d'acide ascorbique les auteurs n'ont pas observé de lésions scorbutiques.

Giroud, Ratsimamanga et Leblond ont également trouvé dans leurs recherches comparées sur la répartition de l'acide ascorbique chez les plantes des valeurs assez élevées :

feuilles	2 mgr. 32
racines	0 mgr. 20

Nous avons effectué cette expérience sur 42 cobayes répartis en lots de 6. Nous leur avons donné à des taux divers des feuilles et des branches terminales tendres de luzerne en pleine végétation. Nous n'avons pas utilisé la tige proprement dite, fibreuse, peu riche en vitamine et qui aurait été incomplètement consommée par les animaux.

Avant l'expérience voici les valeurs trouvées avec la luzerne qui devait être utilisée :

tige avec feuilles	0 mgr. 44-1 mgr. 05
feuilles et extrémité terminale	1 mgr. 40

Nous avons dosé au cours de notre expérience 5 fois la luzerne telle que nous la donnions. La valeur moyenne a été de 2 mgr. 036.

Nous avons donné les doses quotidiennes suivantes :
au premier lot 1 mgr. 2 de luzerne = 2 mgr. 5 d'acide ascorbique ; au 2^e, 2 gr. 5 = 5 mgr. d'acide ascorbique ; au 3^e, 5 gr. = 10 mgr. d'acide ascorbique ; au 4^e, 10 gr. = 20 mgr. d'acide ascorbique ; au 5^e, 20 gr. = 40 mgr. d'acide ascorbique ; au 6^e, 30 gr. = 60 mgr. d'acide ascorbique et au 7^e, 40 gr. = 80 mgr. d'acide ascorbique (les cobayes n'étaient pas nourris individuellement, chaque lot recevant la quantité nécessaire d'après son nombre).

Leur régime comprenait du boudin végétal, de la

paille et de l'eau. Ce boudin est constitué de la façon suivante :

farine basse de blé	4 kg.
graine de blé cassé ou entier	3 kg.
grain d'orge entier	2 kg.
eau	1 kg.
sel marin dénaturé par le peroxyde de fer	100 gr.

Tous ces animaux ont été pesés une fois par semaine.

Nous avons sacrifié 2 cobayes de chaque lot au bout de 15 jours environ, puis 2 autres au bout de 1 mois environ et enfin 2 autres au bout d'un mois et demi environ.

Nous avons tué nos animaux par section des carotides. Immédiatement après nous les avons ouverts et nous avons procédé à l'enlèvement des organes destinés au dosage : les surrénales, les reins, une partie du foie et pour les lots recevant 2 gr. 5 et 30 gr. nous avons prélevé aussi les testicules, le cerveau et un morceau de muscle de la cuisse. Tous ces organes ont été pesés, puis broyés dans une solution de 10 % d'acide trichloracétique, puis dosés par la méthode de Tillmans. Les valeurs trouvées sont exprimées en milligrammes d'acide ascorbique par gramme de tissus frais.

De plus, nous avons recherché avant la mort la douleur à la pression des épiphyses fémoro-tibiales.

Nous avons effectué la numération des globules rouges (sang de l'oreille) avec l'appareil de Malassez.

Nous avons également mesuré la teneur en hémoglobine avec le comparateur de Tallquist.

Lors du prélèvement des organes nous avons examiné avec soin toutes les lésions qu'ils pouvaient présenter. Nous avons spécialement observé l'état du péritoine, l'aspect des organes internes, celui des articulations et spécialement des genoux.

Pour les dents nous avons cherché la mobilité des incisives supérieures dans leurs alvéoles en essayant de la mobiliser soit latéralement, soit antéropostérieurement.

Observations des cobayes recevant 1 gr. 2 de luzerne par jour (2 mgr. d'acide ascorbique).

Cobaye N° 56 — sacrifié au bout de 33 jours.

surrénale		0 mgr. 278
rein		0 mgr. 070
foie		0 mgr. 077
testicule		0 mgr. 064

Hémorragie (genoux) = 0

Incisives sup. mobilité +

Globules rouges: 5.770.000

Hémoglobine: 65 %.

Cobaye N° 57 — sacrifié au bout de 33 jours.

surrénale	0 mgr. 369
rein	0 mgr. 065
foie	0 mgr. 097
testicule	0 mgr. 085

Hémorragies intramusculaires

aux 2 pattes + + + + +

un peu de liquide péritonéal.

Incisives sup. mobilité + +

Globules rouges : 5.490.000.

Hémoglobine : 65 %.

Cobaye N° 58. — sacrifié au bout de 49 jours.

surrénale	0 mgr. 21
rein	0 mgr. 034
foie	0 mgr. 045
testicule	0 mgr. 068

Hémorragie + + +

Incisives sup. mobilité.. +

Globules rouges 5.820.000.

Hémoglobine 75 %.

Cobaye N° 59 — sacrifié au bout de 49 jours.

surrénale	0 mgr. 163
rein	0 mgr. 045
foie	0 mgr. 454
testicule	0 mgr. 064

Hémorragie +
Incisives sup. mobilité.. ++
Globules rouges 4.998.000.
Hémoglobine 74 %.

Cobayes recevant 2 gr. 5 de luzerne (5 mgr. d'acide ascorbique) par jour.

Cobaye N° 65 — sacrifié au bout de 15 jours.

surrénale	0 mgr. 354
rein	0 mgr. 089
foie	0 mgr. 177
testicule	0 mgr. 139
cerveau	0 mgr. 063
muscle	0 mgr. 020

Hémorragie ++

Cobaye N° 64 — sacrifié au bout de 19 jours.

surrénale	0 mgr. 641
rein	0 mgr. 088
testicule	0 mgr. 125

Hémorragie ++

Incisives sup. mobilité.. 0

Cobaye N° 62 — sacrifié au bout de 33 jours.

surrénale	0 mgr. 85
rein	0mgr. 065
foie	0 mgr. 14
testicule	0 mgr. 16
cerveau	0 mgr. 171
muscle	0 mgr. 016

Hémorragie 0

Globules rouges .. 4.758.000.

Hémoglobine 80 %.

Cobaye N° 61 — sacrifié au bout de 35 jours.

surrénale	0 mgr. 48
rein	0 mgr. 046
foie	0 mgr. 134
testicule	0 mgr. 19
cerveau	0 mgr. 15
muscle	0 mgr. 026

Hémorragie 0.

Globules rouges .. 4.843.000.

Hémoglobine 60 %.

Cobaye N° 63 — sacrifié au bout de 46 jours.

surrénale	0 mgr. 777
rein	0 mgr. 104
foie	0 mgr. 150
testicule	0 mgr. 160
cerveau	0 mgr. 190
muscle	0 mgr. 041

Hémorragie + + + +
 Incisives mobilité 0
 Globules rouges .. 3.958.000.
 Hémoglobine 65 %.

Cobaye N° 60 — sacrifié au bout de 50 jours.

surrénale	1 mgr. 07
rein	0 mgr. 088
foie	0 mgr. 197
testicule	0 mgr. 238
cerveau	0 mgr. 166
muscle	0 mgr. 034

Hémorragie + + + +

Incisives : mobilité .. 0

Globules rouges 4.823.000

Hémoglobine 80 %.

*Observations des cobayes recevant 5 grammes de
 luzerne par jour (10 mgr. d'acide ascorbique).*

Cobaye N° 89 — sacrifié au bout de 15 jours.

surrénale	0 mgr. 65
rein	0 mgr. 074
foie	0 mgr. 22

Hémorragie — genou gauche .. +

Cobaye N° 70 — sacrifié au bout de 19 jours.

surrénale	0 mgr. 793
rein	0 mgr. 097
foie	0 mgr. 185

Hémorragie — genou gauche .. ++

Globules rouges 4.225.000.

Cobaye N° 37 — sacrifié au bout de 33 jours.

surrénale	0 mgr. 64
rein	0 mgr. 073
foie	0 mgr. 114

Hémorragie aux deux pattes : +++++++

Globules rouges 4.914.000.

Hémoglobine , 60 %.

Cobaye N° 38 — sacrifié au bout de 35 jours.

surrénale	0 mgr. 988
rein	0 mgr. 087
foie	0 mgr. 196

Hémorragies — genou droit : +

Globules rouges 5.330.000

Hémoglobine 65 %

Cobaye N° 68 — sacrifié au bout de 46 jours.

surrénale	0 mgr. 955
rein	0 mgr. 109
foie	0 mgr. 174

Hémorragie — genou gauche : ++

Incisives sup. mobilité 0

Globules rouges 4.173.000

Hémoglobine 75 %

Cobaye N° 67 — sacrifié au bout de 50 jours.

surrénale 0 mgr. 934

rein		0 mgr. 116
------	-------	------------

foie		0 mgr. 154
------	-------	------------

Hémorragie — genou gauche { + + + + + +
genou droit {

genou droit

Incisives sup. mobilité : 0

Globules rouges 4.095.000

Hémoglobine 70 %

Cobayes recevant 10 grammes de luzerne par jour (20 mgr. d'acide ascorbique).

Cobaye N° 75 — sacrifié au bout de 15 jours

surrénale 0 mgr. 89

rein 0 mgr. 120

foie 0 mgr. 27

Hémorragie : 0

Incisives sup. mobilité : +

Cobaye N° 72 — sacrifié au bout de 19 jours.

surrénale 0 mgr. 812

rein 0 mgr. 101

foie 0 mgr. 171

Hémorragie — genou gauche : + + + +

Incisives sup. mobilité 0

Globules rouges 3.420.000

Cobaye N° 76 — sacrifié au bout de 33 jours.

surrénale 1 mgr. 19

rein 0 mgr. 11

foie 0 mgr. 35

Hémorragie 0

Incisives sup. mobilité : 0

Globules rouges 5.655.000

Hémoglobine 70 %

Cobaye N° 77 — sacrifié au bout de 35 jours

surrénale 0 mgr. 939

rein 0 mgr. 094

foie 0 mgr. 17

Hémorragie — genou droit : + + + +

genou gauche : + +

Incisives sup. mobilité 0

Globules rouges 4.927.000

Hémoglobine 70 %

Cobaye N° 73 — sacrifié au bout de 46 jours

surrénale 0 mgr. 703

rein 0 mgr. 126

foie 0 mgr. 226

Hémorragie — genou gauche : ++

Incisives sup. mobilité 0

Globules rouges 5.120.000

Hémoglobine 70 %

Cobaye N° 74 — sacrifié au bout de 50 jours

surrénale 0 mgr. 88

rein 0 mgr. 122

foie 0 mgr. 217

Hémorragie — genou gauche : ++

Incisives sup. mobilité 0

Globules rouges 4.602.000

Hémoglobine 75 %

Cobayes recevant 20 gr. de luzerne par jour (40 mgr. d'acide ascorbique):

Cobaye N° 81 — sacrifié au bout de 15 jours.

surrénale 1 mgr. 15

rein 0 mgr. 10

foie 0 mgr. 227

Hémorragie 0

Incisives sup. mobilité 0

Cobaye N° 80 — sacrifié au bout de 19 jours.

surrénale 0 mgr. 909

rein 0 mgr. 131

foie 0 mgr. 236

Hémorragie 0

Incisives sup. mobilité +

Cobaye N° 78 — sacrifié au bout de 33 jours.

surrénale 0 mgr. 905

rein 0 mgr. 10

foie 0 mgr. 26

● Hémorragie — patte droite : + + + + +

Incisives sup. mobilité 0

Globules rouges 4.914.000

Hémoglobine 75 %

Cobaye N° 82 — sacrifié au bout de 35 jours.

surrénale 1 mgr. 246

rein 0 mgr. 131

foie 0 mgr. 236

Hémorragie + + + + +

Incisives sup. mobilité 0

Globules rouges 4.953.000

Hémoglobine 70 %

Cobaye N° 83 — sacrifié au bout de 46 jours.

surrénale 0 mgr. 932

rein 0 mgr. 116

foie 0 mgr. 251

Hémorragie 0

Incisives sup. mobilité 0

Globules rouges 4.706.000

Hémoglobine 75 %

Cobaye N° 79 — sacrifié au bout de 50 jours.

surrénale	1 mgr. 281
rein	0 mgr. 149
foie	0 mgr. 243
Hémorragie — genou gauche	++
Incisives sup. mobilité	0
Globules rouges	5.291.000
Hémoglobine	75 %

Cobayes recevant 30 gr. de luzerne par jour (60 mgr. d'acide ascorbique).

Cobaye N° 95 — sacrifié au bout de 15 jours.

surrénale	1 mgr. 136
rein	0 mgr. 104
foie	0 mgr. 203
testicule	0 mgr. 304
muscle	0 mgr. 141
cerveau	0 mgr. 146
Hémorragie musculaire	+
Incisives sup. mobilité	0

Cobaye N° 91 — sacrifié au bout de 19 jours.

surrénale	1 mgr. 242
rein	0 mgr. 131
foie	0 mgr. 264
testicule	0 mgr. 380
muscle	0 mgr. 048
cerveau	0 mgr. 177

Hémorragie — genou droit : + +

Incisives sup. mobilité +

Cobaye N° 92 — sacrifié au bout de 33 jours.

surrénale	1 mgr. 09
rein	0 mgr. 144
foie	0 mgr. 234
testicule	0 mgr. 33
muscle	0 mgr. 028
cerveau	0 mgr. 205

Hémorragie + + +

Incisives sup. mobilité 0

Globules rouges 4.485.000

Hémoglobine 75 %

Cobaye N° 93 — sacrifié au bout de 35 jours.

surrénale	0 mgr. 263
rein	0 mgr. 05
foie	0 mgr. 15
testicule	0 mgr. 13

Hémorragie 0

Incisives sup. mobilité 0

Globules rouges 4.069.000

Hémoglobine 50 %

Cobaye N° 94 — sacrifié au bout de 46 jours.

surrénale	1 mgr. 05
rein	0 mgr. 154
foie	0 mgr. 235
testicule	0 mgr. 261
muscle	0 mgr. 041
cerveau	0 mgr. 179

Hémorragie — genou gauche : + + + +

Incisives sup. mobilité 0

Globules rouges 5.200.000

Hémoglobine 65 %

Cobaye N° 90 — sacrifié au bout de 50 jours.

surrénale	1 mgr. 153
rein	0 mgr. 127
foie	0 mgr. 215
testicule	0 mgr. 281
muscle	0 mgr. 035
cerveau	0 mgr. 201

Hémorragie — genoux + +

Incisives sup. mobilité 0

Globules rouges 4.940.000

Hémoglobine 80 %

Cobayes recevant 40 gr. de luzerne par jour (80 mgr. d'acide ascorbique).

Cobaye N° 88 — sacrifié au bout de 15 jours.

surrénale		1 mgr. 181
rein		0 mgr. 11
foie		0 mgr. 277
Hémorragie		0
Incisives sup. mobilité		0

Cobaye N° 84 — sacrifié au bout de 19 jours.

surrénale		1 mgr. 375
rein		0 mgr. 140
foie		0 mgr. 248
Hémorragie — aux genoux ..	++	
Globules rouges		4.060.000

Cobaye N° 89 — sacrifié au bout de 33 jours.

surrénale		0 mgr. 78
rein		0 mgr. 09
foie		0 mgr. 28
Hémorragie — genou gauche	+	
Incisives sup. mobilité		0
Globules rouges		4.836.000
Hémoglobine		70 %

Cobaye N° 87 — sacrifié au bout de 35 jours.

surrénale		1 mgr. 36
rein		0 mgr. 14
foie		0 mgr. 28

Hémorragie — au genou + +

lésions stomacales sur la face antérieure

Incisives sup. mobilité 0

Globules rouges 5.200.000

Hémoglobine 70 %

Cobaye N° 85 — sacrifié au bout de 46 jours.

surrénale		1 mgr. 054
rein		0 mgr. 117
foie		0 mgr. 239

Hémorragie 0

Incisives sup. mobilité 0

Globules rouges 5.161.000

Hémoglobine 75 %

Cobaye N° 41 — sacrifié au bout de 50 jours.

surrénale		1 mgr. 15
rein		0 mgr. 139
foie		0 mgr. 271

Hémorragie — genou gauche +

Incisives sup. mobilité 0

Globules rouges 4.680.000

Hémoglobine 80 %

Ces observations prouvent qu'avec un régime donné se constitue un état chimiquement défini des animaux et de leurs organes et qui est fonction de la richesse en vitamine du régime. On peut remarquer que les différents états sont assez caractérisés bien que l'on puisse observer quelquefois d'assez notables variations dans la teneur des organes en acide ascorbique. Il y a en effet certains animaux qui ont des chiffres beaucoup plus hauts ou plus bas que l'ensemble du lot auquel ils appartiennent. Ainsi malgré l'utilisation d'animaux de même souche se manifeste l'existence d'individualités physiologiques assez marquées.

Ces observations permettent de plus de reconnaître deux phénomènes. D'abord une fixation de vitamine à des *niveaux de plus en plus en haut au fur et à mesure de l'accroissement de la richesse des régimes en vitamine*.

D'autre part on constate une *adaptation* des animaux aux régimes qui leur sont imposés. Au début de l'expérience, (dosage au bout de 15 jours) on constate en effet un décalage très marqué entre tous les lots : les niveaux de leurs organes sont nettement différents. Dans la suite ces décalages persistent mais s'atténuent. On voit en effet que les animaux qui reçoivent de petites quantités d'acide ascorbique présentent une augmentation manifeste du taux de leurs organes.

Tout se passe comme s'il se produisait une meilleure utilisation de la vitamine reçue.

Voici ce que l'on constate pour les relations entre l'apport en vitamine et le taux des animaux. La valeur théorique normale admise (au moins 1 mgr. par gramme pour la surrénale) n'est réalisée qu'avec un apport de 30 mgr. d'acide ascorbique. Ce niveau ne se trouve en effet pratiquement atteint qu'avec les animaux recevant 10 gr. ou mieux 20 gr. de luzerne, c'est-à-dire 20 mgr. ou mieux 40 mgr. d'acide ascorbique.

La mobilité des dents ne s'observerait qu'avec des régimes les moins riches ne comprenant qu'un gramme de luzerne, c'est-à-dire 2 mgr. à 2 mgr. 5 d'acide ascorbique.

On n'observerait de baisse de l'hémoglobine qu'avec des animaux recevant ces mêmes doses.

Par contre des lésions hémorragiques s'observent encore avec des régimes plus riches et par suite avec des taux d'organes assez élevés en vitamine. Des hémorragies nettes s'observent encore en effet, avec des doses de 10 mgr.; avec des doses plus élevées on peut observer encore de petites taches très légères, mais qu'on ne peut négliger. On verra plus loin cependant quelles hypothèses l'on peut faire à leur sujet.

TABLEAU I
ANIMAUX NOURRIS A LA LUZERNE
(chiffres moyens)

	1 gr. 2	2 gr. 5	5 gr.	10 gr.	20 gr.	30 gr.	40 gr.
Luzerne							
Ac. ascorbique	2 mgr. 5	5 mgr.	10 mgr.	20 mgr.	40 mgr.	60 mgr.	80 mgr.
Surrénale	0 mgr. 255	0 mgr. 695	0 mgr. 826	0 mgr. 904	1 mgr. 069	1 mgr. 134	1 mgr. 224
Hémorragies (articulaires)	++ +	++	++ +	++ +	++ +	++ +	++
(intestinale)	+		+				
Dents sup. (mobilité)	++ +	0	0	0	+	0	0
Globules rouges	5.779.000	4.595.500	4.547.400	4.744.800	4.966.500	4.663.500	4.787.400
Hémoglobine	65 %	71 %	67,5 %	71,2 %	73,7 %	73 %	73,7 %

Expériences avec la feuille de Betterave

Nous avons entrepris une série d'observations avec des régimes de valeurs diverses de feuilles de betterave.

Cette feuille n'est pas très riche en acide ascorbique. Voici le chiffre moyen que nous avons trouvé = 0 mgr. 65 par gramme de tissu frais.

Les cobayes recevaient en plus du boudin végétal et de la paille. Ils ont été répartis en quatre lots recevant 10 gr. de feuilles = 6 mgr. 6 d'acide ascorbique ; 30 gr. de feuille = 13 mgr. 2 d'acide ascorbique ; 40 gr. de feuille = 26 mgr. 4 d'acide ascorbique ; 80 gr. de feuilles = 52 mgr. 8 d'acide ascorbique.

Voici les résultats :

Observations des cobayes recevant 10 grammes de feuilles de betterave par jour (6 mgr. 6 d'acide ascorbique).

Cobaye N° 53 — sacrifié au bout de 15 jours

surrénale	0 mgr. 495
rein	0 mgr. 063
foie	0 mgr. 094
testicule	0 mgr. 170
muscle	0 mgr. 047
cerveau	0 mgr. 110
urine (1 cc)	0 mgr. 064

Hémorragie + + +
 Incisives — mobilité 0
 Globules rouges 5.694.000.
 Hémoglobine 60 %

Cobaye N° 55 — sacrifié au bout de 17 jours.

surrénale 0 mgr. 24
 rein 0 mgr. 048
 foie 0 mgr. 084
 testicule 0 mgr. 111
 muscle 0 mgr. 095
 cerveau 0 mgr. 027

Hémorragie +
 Incisives sup. mobilité 0
 Globules rouges 5.572.000
 Hémoglobine 65 %

Cobaye N° 56 — sacrifié au bout de 30 jours.

surrénale 0 mgr. 387
 rein 0 mgr. 066
 foie 0 mgr. 107
 testicule 0 mgr. 157
 muscle 0 mgr. 036
 cerveau 0 mgr. 099

Hémorragie + +
 Incisives sup. mobilité +
 Globules rouges 4.320.000.
 Hémoglobine 70 %

Cobaye N° 57 — sacrifié au bout de 32 jours.

surrénale	0 mgr. 423
rein	0 mgr. 056
foie	0 mgr. 062
testicule	0 mgr. 095
muscle	0 mgr. 030
cerveau	0 mgr. 076
Hémorragie	++
Incisives sup. mobilité	0

Cobaye N° 52 — sacrifié au bout de 39 jours.

surrénale	0 mgr. 431
rein	0 mgr. 07
foie	0 mgr. 129
testicule	0 mgr. 10
muscle	0 mgr. 02
Hémorragie	+
Incisives sup. mobilité	0
Globules rouges	4.910.000
Hémoglobine	65 %

Cobaye N° 54 — sacrifié au bout de 39 jours.

surrénale	0 mgr. 715
rein	0 mgr. 094
foie	0 mgr. 18
testicule	0 mgr. 19
muscle	0 mgr. 037

Hémorragie	+
Incisives sup. mobilité	+
Globules rouges.....	5.090.000.
Hémoglobine	65 %

Observations des cobayes recevant 20 gr. de feuilles de betterave (13 mgr. 2 d'acide ascorbique).

Cobaye N° 59 — sacrifié au bout de 15 jours.

surrénale	0 mgr. 42
rein	0 mgr. 052
foie	0 mgr. 106
testicule	0 mgr. 137

Hémorragie	++
Incisives sup. mobilité	0
Globules rouges	5.590.000
Hémoglobine	70 %

Cobaye N° 58 — sacrifié au bout de 17 jours.

surrénale	0 mgr. 389
rein	0 mgr. 050
foie	0 mgr. 088
testicule	0 mgr. 146

Hémorragie	0
Incisives sup. mobilité	0
Globules rouges	4.480.000
Hémoglobine	75 %

Cobaye N° 60 — sacrifié au bout de 30 jours.

surrénale	0 mgr. 693
rein	0 mgr. 069
foie	0 mgr. 113
testicule	0 mgr. 148
Hémorragie	+++
Incisives sup. mobilité	+

Cobaye N° 63 — sacrifié au bout de 32 jours.

surrénale	0 mgr. 568
rein	0 mgr. 065
foie	0 mgr. 115
testicule	0 mgr. 127
Hémorragie	++
Incisives sup. mobilité	0
Globules rouges	6.520.000
Hémoglobine	80 %

Cobaye N° 61 — sacrifié au bout de 39 jours.

surrénale	0 mgr. 512
rein	0 mgr. 071
foie	0 mgr. 113
testicule	0 mgr. 15
Hémorragie	++++
Incisives sup. mobilité	0
Globules rouges	5.300.000
Hémoglobine	70 %

Cobaye N° 62 — sacrifié au bout de 39 jours.

surrénale	0 mgr. 44
rein	0 mgr. 074
foie	0 mgr. 13
testicule	0 mgr. 143

Hémorragie + + + +

Incisives sup. mobilité +

Globules rouges 6.000.000

Hémoglobine 70 %

Observations des cobayes recevant 40 gr. de feuilles de betterave (26 mgr. 4 d'acide ascorbique).

Cobaye N° 68 — sacrifié au bout de 15 jours.

surrénale	0 mgr. 51
rein	0 mgr. 064
foie	0 mgr. 095
testicule	0 mgr. 183
muscle	0 mgr. 018
cerveau	0 mgr. 120

Hémorragie 0

Incisives sup. mobilité 0

Globules rouges 5.928.000

Hémoglobine 75 %

Cobaye N° 65 — sacrifié au bout de 17 jours.

surrénale		0 mgr. 938
rein		0 mgr. 090
foie		0 mgr. 209
testicule		0 mgr. 278
muscle		0 mgr. 050
cerveau		0 mgr. 195
Hémorragie	 0	
Incisives sup. mobilité	 0	
Globules rouges	 5.824.000	
Hémoglobine	 70 %	

Cobaye N° 69 — sacrifié au bout de 30 jours.

surrénale		0 mgr. 606
rein		0 mgr. 072
foie		0 mgr. 163
testicule		0 mgr. 168
muscle		0 mgr. 029
cerveau		0 mgr. 141
urine		
Hémorragie	 0	
Incisives sup. mobilité	 0	

Cobaye N° 67 — sacrifié au bout de 32 jours.

surrénale	0 mgr. 625
rein	0 mgr. 068
foie	0 mgr. 118
testicule	0 mgr. 195
muscle	0 mgr. 037
cerveau	0 mgr. 156
Hémorragie	+++
Incisives sup. mobilité	0
Globules rouges	5.300.000
Hémoglobine	75 %

Cobaye N° 66 — sacrifié au bout de 39 jours.

surrénale	0 mgr. 88
rein	0 mgr. 094
foie	0 mgr. 151
testicule	0 mgr. 167
Hémorragie	+
Incisives sup. mobilité	4
Globules rouges	5.800.000
Hémoglobine	70 %

Cobaye N° 64 — sacrifié au bout de 39 jours.

surrénale	0 mgr. 757
rein	0 mgr. 10
foie	0 mgr. 21
testicule	0 mgr. 28

Hémorragie	0
Incisives sup. mobilité	0
Globules rouges	5.300.000
Hémoglobine	75 %

Observations des cobayes recevant 80 gr. de feuilles de betterave (52 mgr. 8 d'acide ascorbique).

Cobaye N° 70 — sacrifié au bout de 15 jours.

surrénale	0 mgr. 505
rein	0 mgr. 059
foie	0 mgr. 087
testicule	0 mgr. 191
Hémorragie	0
Incisives sup. mobilité	0
Globules rouges	6.240.000
Hémoglobine	80 %

Cobaye N° 74 — sacrifié au bout de 17 jours.

surrénale	0 mgr. 628
rein	0 mgr. 077
foie	0 mgr. 172
testicule	0 mgr. 196
Hémorragie	++
Incisives sup. mobilité	0
Globules rouges	5.564.000
Hémoglobine	80 %

Cobaye N° 73 — sacrifié au bout de 30 jours.

surrénale	0 mgr. 626
rein	0 mgr. 081
foie	0 mgr. 143
testicule	0 mgr. 155

Hémorragie ++

Incisives sup. mobilité +

Cobaye N° 75 — sacrifié au bout de 32 jours.

surrénale	0 mgr. 602
rein	0 mgr. 092
foie	0 mgr. 143
testicule	0 mgr. 208

Hémorragie +

Incisives sup. mobilité 0

Globules rouges 6.640.000

Hémoglobine 80 %

Cobaye N° 71 — sacrifié au bout de 39 jours.

surrénale	0 mgr. 94
rein	0 mgr. 103
foie	0 mgr. 204
testicule	0 mgr. 257

Hémorragie 0

Incisives sup. mobilité 0

Globules rouges 6.100.000

Hémoglobine 75 %

Cobaye N° 72 — sacrifié au bout de 39 jours.

surrénale	1 mgr. 12
rein	0 mgr. 11
foie	0 mgr. 23
testicule	0 mgr. 30
Hémorragie	0
Incisives sup. mobilité	0
Globules rouges	5.550.000
Hémoglobine	85 %

Les résultats de cette expérience ne sont pas tout à fait analogues à ceux de la précédente, car pour des doses de vitamine théoriquement identiques on n'obtient pas la même charge : les valeurs trouvées dans les organes sont inférieures à celles obtenues avec les animaux nourris à la luzerne. On constate de plus, que même avec les régimes riches, on n'obtient qu'un supplément bien insignifiant de charge.

Chez un seul animal le chiffre de 1 mgr. est obtenu dans la surrénale. Cette nourriture paraît bien moins efficace que d'autres. Dans l'ensemble cependant on retrouve toujours l'établissement de niveaux différents correspondant aux nourritures de plus en plus riches.

Les dents paraissent déjà assez solides même avec les régimes à 10 mgr. On ne constaterait pas de baisse

du nombre des globules rouges chez les animaux recevant 5 mgr. On observerait même une légère baisse des taux de l'hémoglobine chez ces animaux. Par contre on observe des hémorragies en particulier aux genoux avec des animaux recevant 5 et 10 mgr. Il semble même exister de petites lésions analogues sur des animaux encore plus riches.

TABLEAU II
ANIMAUX NOURRIS A LA BETTERAVE

(Chiffres moyens)

	10 gr.	20 gr.	40 gr.	80 gr.
Feuilles de betterave	10 gr.	20 gr.	40 gr.	80 gr.
Ac. ascorb.	5 mgr.	10 mgr.	20 mgr.	40 mgr.
Surrénales.	0 mgr. 448	0 mgr. 504	0 mgr. 719	0 mgr. 737
Hémorragies (art.)	++	++	++	+
Dents mobilité ..	++	+	0	0
Globules rouges ..	5.094.400	5.578.000	5.630.400	6.026.800
Hémoglobine	65 %	73 %	73 %	80 %

Expériences avec des quantités définies d'Acide Ascorbique Synthétique

Nous avons effectué des essais avec des doses variées d'acide ascorbique synthétique. Pour cela, nous avons utilisé 15 cobayes que nous avons séparés en 5 lots de 3 chacun et mis au régime de Mme Randoïn et Lopez Lomba.

Ce régime est constitué par :

farine de haricots blancs	83
levure de bière	3
graisse de beurre	5, 5
lactate de chaux	5
chlorure de sodium	1, 5
papier filtre sans cendres	2 gr.

On fait cuire d'abord la farine de haricots avec le papier filtre et le lactate de chaux, on obtient un gâteau auquel on incorpore les autres substances.

Ce régime est un régime bien équilibré puisqu'on y trouve tous les acides aminés et les éléments minéraux nécessaires, ainsi que les vitamines A-B-D (cette dernière à un taux faible).

Nous avons donné une quantité déterminée d'acide ascorbique de synthèse, différente pour chaque lot. Cette quantité était donnée à chaque animal dans du jus d'orange avec une pipette, tous les jours et à la même heure (les animaux le prennent assez facile-

ment). La solution d'acide ascorbique que nous avons employée était effectuée dans du jus d'orange toujours de même marque pour que sa valeur antiscorbutique soit fixe. Les diverses espèces d'oranges ne sont pas en effet équivalentes. Notre jus contenait environ 0 mgr. 50 d'acide ascorbique par centimètre cube.

Dans ce jus filtré on dissolvait 225 milligrammes d'acide ascorbique pour 50 cc de jus d'orange et que nous préparions tous les jours au moment de l'emploi. La valeur en acide ascorbique de cette solution était donc de 5 mgr. par centimètre cube. Nous donnions au premier lot 0,10 cc de la solution, soit 0 mgr. 5 d'acide ascorbique, au deuxième lot 1 cc soit 5 mgr., au troisième 4 cc, soit 20 mgr., au quatrième lot 10 cc, soit 50 mgr. et enfin au cinquième lot, 20 cc, soit 100 milligrammes (en pratique les doses les plus faibles étaient données sous forme de 1 cc d'une solution 10 fois plus étendue.

Nous avons sacrifié un cobaye de chaque lot au bout de 15 jours, un autre au bout de 30 et enfin un autre au bout de 45 jours — en employant toujours les mêmes méthodes que pour nos expériences précédentes.

Voici les résultats que nous avons obtenus.

*Observations sur des cobayes recevant plus de 0 mgr. 5
d'acide ascorbique (0,10 de la solution de jus d'orange).*

Cobaye N° 84 — sacrifié au bout de 19 jours.

surrénale		0 mgr. 227
rein		0 mgr. 040
foie		0 mgr. 040
testicule		0 mgr. 064

Un peu de liquide péritonéal.

Hémorragie 0

Incisives sup. mobilité +

Hémoglobine 75 %

Cobaye N° 85 — sacrifié après 35 jours de régime.

surrénale		0 mgr. 155
rein		0 mgr. 059
foie		0 mgr. 068
testicule		0 mgr. 073

Hémorragie — aux genoux + + + + + +

Incisives sup. mobilité + + + (1 cassée ?).

Globules rouges 5.030.000

Hémoglobine 75 %

*Cobaye N° 86 — trouvé mort après 28 jours de
régime à l'autopsie, un peu de liquide péritonéal.*

Hémorragie 0

Foie et poumon très congestionnés.

Observations sur des cobayes recevant 5 mgr. d'acide ascorbique (1 cc de la solution de jus d'orange).

Cobaye N° 87 — sacrifié au bout de 19 jours.

surrénale	0 mgr. 548
rein	0 mgr. 059
foie	0 mgr. 104
testicule	0 mgr. 138

Hémorragie — genou droit +

Incisives sup. mobilité 0

Hémoglobine 80 %

Cobaye N° 88 — sacrifié au bout de 35 jours.

surrénale	0 mgr. 415
rein	0 mgr. 061
foie	0 mgr. 107
testicule	0 mgr. 129
1 cc d'urine	0 mgr. 046

Hémorragie. + + + +

Incisives sup. mobilité. +

Globules rouges 4.280.000

Cobaye N° 89 — trouvé mort au 46^e jour.

surrénale	0 mgr. 133
rein	0 mgr. 027
foie	0 mgr. 037
cerveau	0 mgr. 057

Hémorragie 0
 Incisives sup. mobilité +

*Observations sur des cobayes recevant 20 mgr.
 d'acide ascorbique (5 cc de la solution de jus d'orange).*

Cobaye N° 94 — sacrifié au bout de 15 jours.

surrénale 0 mgr. 794
 rein 0 mgr. 085
 foie 0 mgr. 165
 testicule 0 mgr. 150

Hémorragie — genou droit ++
 Incisives sup. mobilité +
 Hémoglobine 80 %

Cobaye N° 95 — sacrifié au bout de 35 jours.

surrénale 0 mgr. 634
 rein 0 mgr. 083
 foie 0 mgr. 121
 testicule 0 mgr. 179
 urine (1 cc.) 0 mgr. 043

Hémorragie 0
 Incisives sup. mobilité 0
 Globules rouges 4. 170.000
 Hémoglobine 70 %

Cobaye N° 96 — sacrifié au bout de 53 jours.

surrénale	0 mgr. 72
rein	0 mgr. 08
foie	0 mgr. 127
testicule	0 mgr. 172
Hémorragie	+
Incisives sup. mobilité	+
Globules rouges	5.140.000
Hémoglobine	68 %

*Observations sur des cobayes recevant 50 mgr.
d'acide ascorbique (10 cc de la sol. de jus d'orange).*

Cobaye N° 90 — sacrifié au bout de 15 jours.

surrénale	1 mgr. 10
rein	0 mgr. 129
foie	0 mgr. 208
testicule	0 mgr. 246
Hémorragie — aux genoux	+
Incisives sup. mobilité	0
Hémoglobine	80 %

Cobaye N° 91 — sacrifié au bout de 35 jours.

surrénale	0 mgr. 272
rein	0 mgr. 058
foie	0 mgr. 168
testicule	0 mgr. 351
urine (1cc).	0 mgr. 076

Hémorragie 0
liquide assez abondant dans le péritoine
rein de néphrite chronique
testicules atrophies
Globules rouges..... 5.090.000
Hémoglobine 75 %

Cobaye N° 93 — sacrifié au bout de 53 jours.

surrénales	1 mgr. 01
rein	0 mgr. 086
foie	0 mgr. 115
testicule	0 mgr. 259

Hémorragie..... 0
Incisives sup. mobilité +
Globules rouges..... 4.620.000
Hémoglobine 72 %

Cobaye N° 97 — sacrifié au bout de 14 jours (malade).

surrénale	0 mgr. 804
rein	0 mgr. 067
foie	0 mgr. 212
testicule	0 mgr. 318

Hémorragie 0
Incisives sup. mobilité 0
Globules rouges { impossible l'animal ne saignant pas.
Hémoglobine {

Cobaye N° 98 — sacrifié au bout de 35 jours.

surrénale	0 mgr. 921
rein	0 mgr. 093
foie	0 mgr. 237
testicule	0 mgr. 264
urine (1 cc.)	0 mgr. 0092
Hémorragie	0
Incisives sup. mobilité	0
Globules rouges	5.450.000
Hémoglobine	80 %

Cobaye N° 99 — sacrifié au bout de 53 jours.

surrénale	1 mgr. 029
rein	0 mgr. 121
foie	0 mgr. 388
testicule	0 mgr. 276
Hémorragie	+
Incisives sup. mobilité	+
Globules rouges	5.600.000
Hémoglobine	74 %

Dans cette expérience on voit nettement se constituer des niveaux très différents. Les résultats faibles que donnent 100 mgr. d'acide ascorbique doivent être accidentels. Il est probable que cette dose considérable donnée brusquement retentit sur l'organisme et spécialement sur le tube digestif. Dans d'autres

expériences on avait déjà constaté que l'introduction par voie buccale de doses massives déterminait des lésions gastriques et ne permettait pas une charge convenable de l'organisme. Les animaux recevant 50 mgr. dépassent la normale, ceux qui ne reçoivent que 20 mgr. restent un peu au-dessous.

Les dents apparaissent solides sauf recevant 0 mgr. 50 où l'on observe une mobilité anormale.

Les symptômes anémiques n'ont pas été très marqués dans cette expérience. Le nombre des globules rouges est resté à peu près analogue chez tous nos animaux. L'hémoglobine était cependant plus faible chez ceux qui recevaient les doses les moins fortes. Par contre les hémorragies assez marquées avec 0 mgr. 50 se retrouvent encore avec 5 mgr.

TABLEAU III

ANIMAUX RECEVANT DES QUANTITÉS DÉFINIES
D'ACIDE ASCORBIQUE SYNTHÉTIQUE

(chiffres moyens)

Solution de 225 mmgr.ac. ascorbique par 50ccm jus d'orange	0 cc. 10	1 cc.	4 cc.	10 cc.	20 cc.
ac.ascorbique	0 mgr. 50	5 mgr.	20 mgr.	50 mgr.	100 mgr.
Surrénale	0 mgr. 191	0 mgr. 481	0 mgr. 714	1 mgr. 05	1 mgr. 01
Hémorragies (articulaires)	++++	++++	+	+	+
Dents mobilité	++	++	++	0	0
Globules rouges	5.035.000	4.280.000	4.655.000	4.855.000	5.525.000
Hémoglobine	75 %	75 %	70 %	76 %	77 %

Discussion générale des Faits

Une des premières constatations qui s'imposent, c'est que des régimes théoriquement équivalents ne donnent pas toujours des résultats identiques. Plusieurs hypothèses permettent de l'expliquer. On peut supposer en particulier que la valeur en vitamine efficace ne corresponde pas aux dosages du fait de la présence à côté d'acide ascorbique d'acide déhydroascorbique ; cependant les dosages effectués après réduction par H^2S ne permettent guère d'admettre l'hypothèse dans ces cas de forme oxydée en quantité importante. Par contre on peut émettre l'hypothèse que les résultats dépendent de la présence ou de l'absence d'autres substances qui modifient le comportement de l'organisme. Beaucoup de faits permettent d'envisager cette hypothèse. Nous ne pouvons malheureusement nous étendre ici sur ces importantes questions.

Un autre fait qui résulte de l'examen des animaux soumis à ces expériences, c'est qu'il existe des *réactions individuelles* dont on doit tenir compte. On voit en

effet que dans un lot donné tous les animaux ne se comportent pas d'une façon identique, il y en a souvent quelques-uns qui ne réagissent pas comme leurs congénères. On voit par exemple dans un groupe d'animaux recevant 60 mgr. d'acide ascorbique un cobaye présenter des lésions hémorragiques bien caractérisées. On voit par exemple dans un lot d'animaux recevant 80 mgr. d'acide ascorbique et qui ont en moyenne 1 mgr. 22 dans la surrénale, un animal qui ne présente que 0 mgr. 78 dans cet organe.

Ces variations ne sont pas rares bien que les animaux aient une origine assez homogène. Ces réactions individuelles révèlent l'existence correspondant à la notion de terrains dont les pathologistes, et Mouriquand en particulier, ont bien mis en évidence le rôle dans la pathologie des avitaminoses. Tel organisme pourra résister à un régime, tel autre ne pourra s'en contenter et il pourra présenter des troubles inconnus à d'autres.

Comportement général des animaux.

Ce qui résulte le plus manifestement de nos expériences c'est avant tout l'existence de *taux différents* en acide ascorbique des *animaux soumis à des régimes de plus en plus riches*.

On voit en effet qu'au fur et à mesure que la richesse en vitamine du régime s'élève, la teneur en acide

ascorbique des animaux, spécialement de leurs organes riches; augmenter. Le fait est peu marqué avec les organes comme les muscles qui sont des organes pauvres. Mais il est visible déjà pour le rein. Il est bien net avec le foie qui constitue un organe de réserve et surtout avec la surrénale.

Il se trouve ainsi constituée toute une série de niveaux en relation directe avec l'alimentation.

Si de plus on suit l'évolution de ce taux au cours de l'expérience, c'est-à-dire depuis le 15^e jour jusqu'à un mois ou un mois et demi, on constate un fait nouveau. Au début les écarts entre les différents niveaux sont très marqués. Dans la suite ces écarts s'atténuent, car les chiffres inférieurs se relèvent peu à peu. Ce fait ne peut s'interpréter que par une *adaptation de l'organisme* aux conditions dans lesquelles il se trouve. L'animal utilise au mieux les ressources dont il dispose. Johnson et Zilva étudiant l'élimination de la vitamine C par l'urine ont constaté que les résultats différaient suivant la préparation antérieure de l'organisme. Ils ont pu reconnaître l'existence d'une perte bien plus considérable chez les individus à régime riche que chez les autres. Ces faits ne sont pas pour nous surprendre. Il doit en être de même pour les vitamines que pour les substances énergétiques qu'utilise l'organisme qu'il gaspille en cas d'abondance et qu'il sait utiliser au maximum en cas de disette.

Quantités nécessaires pour l'établissement du taux normal de l'acide ascorbique dans les organes.

On sait d'après ce que l'on a vu antérieurement que l'on peut considérer comme *taux normal*, le taux analogue à celui que l'on trouve d'une façon générale chez les animaux qui synthétisent l'acide ascorbique, c'est-à-dire au moins 1 mgr. par gramme de tissu frais pour la surrénale. En se basant sur cette conception on peut, d'après l'ensemble des expériences, constater qu'il faut donner *des doses assez considérables* d'acide ascorbique pour *que les animaux atteignent ce niveau*. Pour préciser cette quantité, l'expérience faite avec l'acide ascorbique synthétique ne semble pas à recommander. L'absorption peut y être imparfaite; en tous cas elle est trop brutale et vraisemblablement, il se produit des pertes considérables par élimination, un peu comme il s'en produit à la suite de l'introduction par voie parentérale, comme les recherches de Chuc en témoignent. En se basant donc sur le régime à base de luzerne qui s'est montré efficace, on peut admettre qu'il faille au moins 30 mgr. par jour et par cobaye pour assurer ce taux normal.

Importance théorique du taux normal.

On peut se demander s'il est nécessaire que ce taux normal soit réalisé. Il est difficile de l'affirmer puisque

l'on ne sait pas encore le rôle que joue l'acide ascorbique dans les organes riches. Cependant du fait de cette haute concentration et toujours dans les mêmes organes, dans toute l'étendue du règne animal, du fait de l'élection de cette substance à des tissus qui chimiquement et physiologiquement sont très voisins, il paraît vraisemblable d'admettre que ces hautes valeurs correspondent bien à une fonction ; aussi la réalisation de ce taux paraîtrait importante.

Importance pratique du taux normal.

En pratique il est encore difficile de juger de son importance. Cependant l'étude de certaines fonctions assez sensibles permettrait peut-être de tirer quelques conclusions. Il en serait ainsi pour les fonctions de défense de l'organisme et de ses fonctions de reproduction. A cet égard la recherche de l'intégrité des vaisseaux serait peut-être également instructive. La fonction génitale en particulier est assez sensible. Personnellement nous avons observé des animaux recevant environ 1 mgr. 20 et dont le taux moyen des organes restait assez peu élevé (0 mgr. 19 pour la surrénale). Ces animaux se reproduisaient anormalement, il y avait en particulier une quantité insolite d'avortements. Il résulte d'ailleurs des observations de Kramer, Harmann et Brill qu'une dose de 5 cc de jus de citron est insuffisante pour assurer

la reproduction. Donc 2 mgr. 5 environ d'acide ascorbique qui détermineraient un taux surrénalien d'environ 0 mmgr. 30 se révéleraient insuffisants à cet égard.

Relations des doses d'acide ascorbique et des différentes lésions.

D'autres fonctions sont moins sensibles et par suite moins touchées. Les fonctions de nutrition en général ne seraient pas les plus sensibles. D'après nos observations, comme d'après celles des auteurs et spécialement de M^{me} Randoin, de petites doses seraient suffisantes (1 mgr. environ) pour assurer un développement pondéral suffisant.

Nous avons essayé d'observer l'état des dents par mobilisation. Cette mobilité n'est pas toujours facile à apprécier et à interpréter. Les petites mobilités peuvent peut-être dépendre, en effet, d'autres causes. La mobilité anormale ne se manifesterait nettement que chez les animaux recevant de petites doses d'acide ascorbique. Les animaux recevant 0 mgr. 50 d'acide ascorbique présentent une mobilité anormale mais on retrouverait encore ce phénomène chez certains animaux recevant 2 mgr. 50.

La fonction sanguine bien que sensible n'est pas très vite touchée et son étude reste délicate. Cependant il semble bien qu'avec des régimes comportant moins

d'1 mgr. (0 mgr. 50) d'acide ascorbique, on constate une diminution du nombre des globules rouges. Le taux d'hémoglobine du sang s'abaisse même avec des régimes plus riches. Nous avons encore observé ce phénomène avec des régimes contenant 2 à 3 mgr. d'acide ascorbique.

Ce sont les vaisseaux qui nous paraissent le plus facilement touchés. Ce fait ne peut guère surprendre quand on sait que c'est au niveau de l'endothélium vasculaire qu'on observe (Findlay) les premières lésions anatomo-pathologiques et les plus caractéristiques du scorbut.

Avec une grande rapidité l'endothélium se gonfle et le protoplasma de ses cellules devient trouble et s'altère.

Il y a d'autre part un fait que Giroud et Leblond ont observé et qui paraît assez significatif. Lorsque l'on injecte un animal avec du nitrate d'argent acide (technique histochimique de détection de l'acide ascorbique) on peut constater qu'au niveau de la paroi interne des vaisseaux il se produit une réduction du nitrate d'argent. Cette réduction est assez marquée quelque soit d'ailleurs l'organe semble-t-il (même le muscle qui est pauvre en acide ascorbique) pour permettre une mise en évidence du réseau vasculaire. Ce phénomène ne peut se confondre avec la nitrata-

tion des capillaires telle qu'elle est effectuée avec la technique de Ranvier. Elle dépend absolument de la présence de l'acide ascorbique, car elle disparaît totalement au cours de l'avitaminose. Bien que l'explication précise de ce fait ne soit pas encore donnée, on ne peut guère envisager d'autre interprétation que celle de la présence ou celle du passage de l'acide ascorbique à ce niveau. Ceci rend très vraisemblables les altérations ou tout au moins les modifications très précoces et très faciles des parois vasculaires et spécialement des parois des petits vaisseaux. Or, en fait, les hémorragies apparaissent d'une manière très précoce dans le scorbut et constituent dans la suite un des symptômes fondamentaux et du scorbut et du présorbut. Dans nos observations nous avons constaté que ces lésions révélatrices d'une fragilité vasculaire spéciale étaient une des lésions qui s'observaient encore avec les doses de 80 mgr. et par suite avec des taux dans les organes assez élevés de vitamine. On les constate en effet encore avec des doses de 5 mgr. et même 10 mgr. ce qui correspond à des taux surrénaliens de 0 mgr. 695 et de 0 mgr. 826.

Avec des doses plus élevées même on peut encore observer de petites congestions ou de petites hémorragies au voisinage des articulations (genoux). Nous hésitons à les ranger dans les lésions carencielles bien que nous ne les ayons plus retrouvées avec les fortes

doses de vitamine, ce qui est assez en faveur de cette interprétation.

Toutes les doses que nous venons d'indiquer sont des doses journalières par cobayes. On peut admettre qu'il faille par kilogramme de cobaye des doses au moins doubles, puisque tout au moins à la fin de nos expériences les animaux pesaient près de 500 gr. Il est difficile de transposer ces données à l'homme. Cependant puisqu'il est admis que celui-ci est moins sensible, qu'il peut se contenter de moindre quantité de vitamine, on peut supposer [que par kilogramme des doses quatre fois plus faibles seraient suffisantes.

CONCLUSIONS

Les faits montrent d'abord les rendements inégaux de diverses formes d'absorption de l'acide ascorbique.

Ils montrent de plus que même dans des groupes d'organismes assez homogènes, il existe des prédispositions individuelles à une mauvaise utilisation de la vitamine C et à la manifestation de lésions scorbutiques.

Avec des doses croissantes de vitamine C, les organismes chargent, de plus en plus, leurs organes et spécialement les organes électifs (surrénale), s'enrichissent graduellement. Il s'établit ainsi toute une série de niveaux pouvant aller depuis les plus bas jusqu'aux plus élevés. Ainsi se constituent tout en bas de l'échelle l'état de carence chimique (absence complète ou traces seulement de vitamines), de précarence chimique, de déficience et enfin l'état normal.

On voit simultanément se manifester un phénomène

d'adaptation chez les organismes en expérience, grâce auquel ceux qui ne reçoivent que de petites quantités de vitamine, les utilisent de mieux en mieux.

Les doses de vitamines C analogues à celles qui suffisent pour les autres vitamines 3 γ et 10 γ restent insuffisantes, même avec 100 γ la carence évolue comme en absence totale de vitamine comme l'a montré M^{me} Randoin.

La dose de 1 mgr. paraît suffire pour assurer un développement pondéral au moins un certain temps (L. Randoin).

Avec cette dose et même avec 2 mgr. on observerait encore des signes d'anémie et de lésions dentaires (mobilité anormale).

2 mgr. 5 ne suffiraient pas (Kramer, Harmann, Brill) pour une reproduction régulière.

Pour l'intégrité des parois vasculaires, il semble qu'il faille des doses plus considérables encore. Avec 5 mgr. par jour il peut apparaître encore des lésions hémorragiques au niveau des genoux.

Pour assurer un taux normal (au moins 1 mgr. dans la surrénale) dans les organes c'est-à-dire correspondant à celui que l'on trouve chez l'immense majorité des animaux, il faut des doses relativement considérables, environ 30 mgr. par jour et par cobaye.

Pour être rapporté au kilogramme, toutes ces doses doivent être au moins doublées.

Des doses 4 fois moins fortes par kilogramme seraient suffisantes pour l'homme puisque ses besoins en vitamine C sont moins marqués.

Vu :
Le Doyen,
ROUSSY.

Vu :
Le Président de thèse,
CHAMPY.

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- ABDERHALDEN. — « Influence of vitamin C on the action of tyrosinase », *Fermentforschung*, 1934-14-367.
- ABT and ESPTEIN. — « Cevitamic acid (ascorbic acid) in the treatment of infantile Scurvy », *Journ. of Amerc. Med. Assoc.* 1935.104.634.
- « Cevitamic acid in the treatment of infantile scurvy », *Journ. Amerc. Med. Assoc.* CIV. 35. 634.
- BACHARACH. — *Vitamin C and Ascorbic acid. Nature*, 1933, t. CXXXI, p. 364. .
- BERSIN (T.). — *Ueber die Einwirkung von Oxydations-und Reduktionsmitteln auf Papain.*
- « Die Aktivitaetsbeeinflussung durch Licht-Organ-Arsenverbindungen und ascorbinsaeure », *Ztschr. f. physiol. Chem.* 1933-222-177.
- BESSESSEN. — « Changes in organ weights of the guinea pig during experimental scurvy », *Amer J. Physiol.* 1922, t. LXIII, p. 245.
- BESSEY, MENTEN and KING. — « Pathologic changes in the organs of scorbutic guinea pigs », *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1934. 31. 455.
- BESSEY and KING. — « The distribution of vitamin C in plant and animal tissues and its determination », *J. Biol. Chem.* 1933, t. CIII, p. 687.
- BEZSSONOFF. — *Bull. Soc. Chim. Biol.* 1931, t. XIII, p. 950.

- BEZSSONOFF et DELIRE. — « Sur les réactions colorées de la vitamine C », *C.R. Acad. Sc.* 1933, t. CLXXXXVI, p. 2036.
- BEZSSONOFF et van WIEN. — « Sur l'identification et le dosage de la vitamine C dans les milieux biologiques », *Bull. Soc. Chimie biol.* 1934, t. XVI, p. 1.160.
- BEZSSONOFF. — « Sur la nature du principe anticorbutique », *C. R. Ac. Sc.* 1925, t. CLXXX, p. 970.
- BIRCH, HARRIS and RAY. — « Hexuronic (ascorbic) acid as the antiscorbutic factor and chemical determination, *Nature* 1933, t. CXXXI, p. 273.
- BOEGER (A.) and MARTIN (W.). — « Vitamin C und Blut », *Munich. Med. Wochenschr.* N. 23, 35, 899.
- BOGER und SCHRODER. — « Ueber die Stillung schwerster Blutungen bei allen Formen des hämorrhagischer Diathese und der Hämophile durch parenterale Zufuhr von C vitamin », *Munich Med. Wochenschr.* 1934. 8. 1335.
- BOYLE. — « The tooth germ in acute scurvy », *J. Dent. Res.* 1934.14. 172.
- BREISE (Jones) and AL. — « Human requirements for vitamins », *Am. Pub. Health. assoc. Year. Book.* 1934. 1935.69.72.
- BROWNING. — *The vitamins.* London Baillière, Tindall u. Co. 1931.
- BRUEGGEMANN. — « Notiz Ueber die antiskorbutische Wirkung der Ascorbinsaeure. Hoppe Seyler's », *Zeitschrift f. physiol. Chem.* 1933, t. CCXVI, p. 139.
- CHUC ROSALES. — *Fixation et élimination de la vitamine C.* Thèse médecine Paris, 1935.
- COX and HIRST. — « Constitution of vitamin C », *Nature*, 1933, t. CXXI, p. 402.
- DALLFORD (G.) et RUSSEL (H.). — « The effect of cevitic acid and injection on capillary resistance », *Journ. of amer. med. assoc.* 1935-104-1705.
- DALMER und MOLL. — « Zur Frage der antiskorbutischen Wirksamkeit ascorbinsaeureaehnlichen Verbindungen », *Ztschr. f. physiol. Chem.*, 1933, t. CCXXII, p. 116.
- DANN. — « Hexuronic acid as the antiscorbutic factor », *Nature*, 1933, t. CXXXI, p. 274.

- DANN (N.) and COWGILL (G.R.). — « Vitamin C requirement of the guinea pigs », *J. Nutrition*, 9, 507. 19. 1935.
- DEMOLE. — « Vitamin C. and Ascorbicsaeure. Hoppe Seyler's » *Ztschr. f. Physiol. Chem.* 1933, t. CCXVII, p. 83.
- DRIGALSKI. — « Beitrag zur Frage einer Bedeutung des vitamin C in Pigmentstoffwechsel », *Kin Wochenschr.* 1934-14-1354.
- DREYFUS (C.). — « Vit. C and hemophilia », *Schweiz. Med. Wochschr.* 65. 10.11 1935.
- DIBLICEK et KUCERA. — « L'image sanguine des cobayes scorbutiques et des convalescents », *Soc. Biol.* 1933. 113. 632. 634.
- EKELEN, EMMERIE, JOSEPHY and WOLFF. — « Vitamin C in blood and urine », *Nature* 1933, 132. 315.
- ELDBACHER et LEUTHARDT. — « Sur l'influence de l'acide ascorbique sur l'activité de l'arginase », *Klin Wochenschr.* 1933-1843.
- EULER, KARRER et ZEHENDER. — « Das Verhalten von Vit. C (Ascorbinsaeure) und anderer Reductore gegen Katheptische und andere Euzyne », *Helv. Chim. acta.* 1934-17-157.
- EULER and KLUSMANN. — « Studien ueber C. Vitamin ». *Svensk. kem. Tidsk.* 1933. t. XXXXVI, p. 290.
- « Physiologische Versuche ueber Vitamin C und Reduktion. Hoppe Seyler's », *Ztschr.* 1933, t. CCXVII, p. 167.
- EULER, MYRBACK and LARSSON. — « Sauerstoffaufnahme durch Vitamin C.-haltige Organe und durch Glucoreduktion. Hoppe Seyler's », *Ztschr. f. physiol. Chem.* 1933, t. CCXVII, p. 1.
- FABRE. — « Etude des systèmes d'oxydation-réduction. Importance des phénomènes d'oxydation-réduction en biologie. Détermination du rH cellulaire ». *Pharm. et Chim.*, 1929, t. IX, p. 525.
- FINKLE (P.). — « Observation on excretion of vitamin C in some vascular diseases », *Procd. Soc. Exp. Biol.* 32. 35. 1163.
- FISH and HARRIS. — « The effects of vitamin C deficiency on tooth structure in guinea pigs », *Phil. Trans. Roy. Soc. London*, 1934, 223 B. 489.

- FUJINO. — « Effect of vitamin C deficient diets given in pregnancy upon the maternal body, fetus and young animal of the guinea-pig », *Mitteil med. akad. Kioto*. 1933, t. IX, p. 485.
- FUNK. — « The vitamines », Baltimore, *Williams and Wilkins*, 1922.
- GALVAO et CARDOSO. — « Vitamine C et surrénales », *C.R. Soc. Biol.* 1934, t. CXV, p. 350.
- GABLE. — « Bestimmung von vitamin C in Blutserum », *Klin Wochenech.* 1934-13-1389.
- GERSTENBERGER (D.H.), SMITH and HACHER. — « Effet of aging on potency of spray dried antiscorbutic material », *J. Ped. at.* 3. 93. 1933.
- GIROUD et LEBLOND. — « Localisation histochimique de la vitamine C dans le cortex surrénal », *C.R. Soc. Biol.* 1934 t. CXV, p. 705.
- « Localisation histochimique de la vitamine C dans la glande surrénale », *Archiv. Anat. Micr.* 1934.
- « Recherches histochimiques sur l'acide ascorbique ou vitamine C. », *Bul. d'Histol.* t. XI, 11^e année, Novembre 1934, p. 365.
- « Acide ascorbique dans la cellule », *Bul. d'Histol.* t. XII, 12 année, février 1935, p. 49.
- « Détection histochimique de l'acide ascorbique ou vitamine C. » *Bul. d'Histol.* n° 9, novembre 1934, p. 375-378.
- « Variation de la teneur des tissus en acide ascorbique (vitamine C) », *Ex. d. C. rend. Soc. biol.* t. CXVIII, p. 1179.
- « Répartition et évolution de la vitamine C dans l'organisme, (notion de carence, précaréance et déficiéncie chimique », *Presse médicale* N° 54, 6 juillet 1935, p. 1085.
- « Localisations électives de l'acide ascorbique ou vitamine C (cortex surrenale, testicule, corps jaune, hypophyse », *Arch. d'anat. micros.* t. XXXI, N° 1, mars 1935, p. 112.
- « Localisation de la vitamine C dans l'organisme », *J. des Soc. Medic.* Lille, avril 1934.
- GIROUD, LEBLOND et RABINOWICZ. — « Répartition de la vitamine C dans l'organisme », *C. R. Soc. Biol.* 1934. t. CXV, p. 1088.
- GIROUD, RATSIMAMANGA et LEBLOND. — « Relations entre l'acide ascorbique et la chlorophille », *Ex. Bul. Soc. Ch. Biol.* t. XXII, n° 2, février 1935, p. 233.

- « L'acide ascorbique ou vitamine C dans les différentes parties de l'hypophyse », *Ex. d. Cts. Rend. Soc. biol.* t. CXVIII, 1935, p. 1311.
- GOETSCH. — « Relationship between vitamin C and some phases on reproduction in the guinea pig », *Amer. Journ. Phy.* 1930, 95, 64.
- GOLMANN (H.) und BUSCHPE. — « Ascorbinsäure (c. vit.) und Bluthammerwasserschranke », *Klin. Wochenschr.* N° 7, 35. 239.
- GOLDMANN et BUSCHKE. — « Acide ascorbique (vitamine C) et barrière sang humen aqueuse », *Klin. Wochex*, 1935, 14.139.
- GOTHLIN. — « Human daily requirements of dietary ascorbic acid », *Nature*, 1934, 134, 569.
- GOTHLIN (G.F.). — « Méthode de détermination de la résistance des capillaires de la peau et estimation indirecte du standard individuel de vitamine C », *J. Lab. Clin. Med.* 1933. 18. 484 ; *Le nourrisson*, 1934, N° 6.
- « A method of establishing the vitamin C standard and requirements of physically healthy individuals by desting the strength of then cutaneous capillaries », *Skand arch. f. physiol.* 1931, LXI. 225. 270.
- *Nord Med. Tidsskr.* 1932, t. IV, p. 225.
- « Determiation of the antiſcorbutic potency of vegetable products chiefly berries grow in Norrland carried out in 1929-1930 on behalf of the Royal Medical Board of Swed », *Acta Med. Scand.*, 1933, t. LIII, p. 120.
- GOUGH and ZILVA. — « The silver nitrate staining reaction for ascorbic acid in the adrenal pituitary and ovary of various species of animals », *Bioch. J.* 1933. 27. 1279.
- GREENE. — « Evaluation of the capillary resistance test in the diagnosis of subclinical scurvy », *J. amer. med. assoc.* 1934. 103-4.
- GROSS. — « The effects of vitamin deficient diets on rats with special reference to the motor functions of the intestinal tract in vivo and in vitro », *J. Pathol. Bact.* 1924, t. XXVII, p. 27.
- GRUENEBERG et SCHADE. — « Zur Frage der Beeinflussung der Dopareaktion durch vitamin C (Ascorbinsaeure) », *Klin. Wochenschr.* 1934-13-1353.
- HARDEN and ZILVA. — « Antiscorbutic factor in lemon juice », *Bioch. Journ.* 1918, t. XII. p. 259.

- HARRIS and RAY. — « Vitamin C and the suprarenal cortex (antiscorbutic activity of ox suprarenal », *Bioch. J.* 1932, t. XXVI, p. 2067.
- « Vitamin C and the suprarenal cortex (Loss of potency of guinea pig suprarenals in scurvy with notes on a method for determining antiscorbutic activity (hexuronic acid) by chemical means », *Bioch. J.* 1933, t. XXVII, p. 303.
- « Specificity of hexuronic (ascorbic) acid as antiscorbutic factor », *Bioch. J.* 1933, t. XXVII, p. 580.
- « Vitamin C in the suprarenal medulla », *Bioch. J.* 1933, t. XXVII, p. 2006.
- « Standardisation of the antiscorbutic potency of ascorbic acid », *Bioch. J.* 1933, t. XXVII, p. 2016.
- HARRIS, RAY and WARD. — « The excretion of vitamin C in human urine and its dependence on the dietary intake », *Bioche J.* 1933, t. XXVII, p. 2011.
- HARDE. — « Détermination de la vitamine C dans les tissus d'animaux par une modification de la méthode argentine » *C.R. Soc. Biol.* 1934, t. CXVI, p. 153.
- HARRISON. — « The action of vitamin C on the oxidation of tissues in vitro » *Biocnem. J.* 1933, t. XXVII, p. 1501.
- HAUGE and CARRICK. — « The antiscorbutic properties of eggs », *J. Biol. Chem.* 1925, t. CVIV, p. 111.
- HAWORTH. — « The constitution of ascorbic acid », *J. of Soc. Chem. Ind.* 1933, t. LII, p. 482.
- « Synthesis of ascorbic acid », *J. Soc. Chem. Ind.* 1933, t. LII, p. 645.
- HERBERT, HIRST, PERCIVAL, REYNOLDS and SMITH. — « The constitution of ascorbic acid », *J. Chem. Soc.* 1933, sept. p. 1270.
- HESS and UNGER. — « The scurvy of the guinea pig. The effet, of age heat and reaction upon antiscorbutic food », *J. Biol. chem.* 1919, t. XXXVIII, p. 293.
- HIRST and REYNOLDS. — *Nature* (London) 16 April 1932, p. 577.
- HOJER. — « The influence of lemon juice on tissue respiration of normal and scorbutic guinea pig. Skand », *Archiv. physiol.* 1925, t. XXXXVII, p. 242.
- HOLST and FROEHLICH. — « Experimental studies relating to ship beriberi and scurvy », *J. of Hyg.* 1907, t. VII, p. 634.

- HUSZAK. — « Ueber den Ascorbinsaeuregehalt der Corpore lutea. Hoppe Seyler's », *Ztschr. Physiol. Chem.* 1933, t. CCXIX, p. 275.
- JADASSOHN et SCHAAF. — « Zur Frage der depigmentierenden Wirkung der Ascorbinsaeure (vit. C). (Durch Follikelhormon erzeugte Hyperpigmentation und Vitamin C », *Klin Wochenschr.* 1934, t. XIII, p. 845.
- KARRER, EULER and HELLSTROM — « Zur Kenntnis des C. Vitamin », *Ark. f. Kemi min. Geol.* 1932, t. II, n° 6.
- KARRER, SALOMON, MORF and SCHOPP. — « Zur Kenntnis des antiskorbutischen Vitamins », *Bioch. Zeitschr.* 1933, t. CCLVIII, p. 4.
- KARRER—SCHAWARZENBAIT and SCHOP — « Uber Vitamin C. », *Helv. Chim. acta*, 1933, t. XVI, p. 302.
- KARRER and ZEHENDER. — « Vitamin C als aktivator katheptischer Enzyme », *Helv. Chim. acta*, 1933, t. XVI, p. 701.
- KING and WAUGH. — « The chemical nature of vitamin C. », *Science*, 1932, t. LXXV, p. 357.
- « Isolation and identification of vitamin C », *Journ. of Biol. Chem.* 1932, t. LXXXVII, p. 325.
- KRAMER, HARMANN and BRILL. — « Disturbances of reproduction and ovarian changes in the guinea pig in relation to vitamin C deficiency », *Amer. J. Physiol.* 1933, 106, 611.
- LAKI. — « Das Ox-Redoxpotential der Ascorbinsaeure, Hoppe Seyler », *Zschr. Physiol. Chem.* 1933, t. CCXVII, p. 54.
- LA MER and CAMPBELL. — « Changes in organ weight produced by diets deficient in antiscorbutic vitamin », *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.* 1920, t. XVIII, p. 32.
- LEBLOND. — C.P. 1934. *Recherches histochimiques sur la localisation et le cycle de la vitamine C dans l'organisme.* Thèse Méd. Paris.
- LESNÉ, CHRISTIAN et VAGHANOS. — « Passage dans le lait des vitamines C introduites par voie parentérale », *C.R. Ac. Sc.* 1923, t. CLXXVI, p. 1006.
- MAC COLUM and PITZ. — « The vitamine hypothesis and deficiency diseases. A study of experimental scurvy ». *Journ. Biol. Chem.* 1917, t. XXXI, p. 229.

- MARTIN (E.) and BOUSIGUORE (A.). — « Ascorbic acid in the tissues during starvation », *Boll. soc. ital. biol. sper.* 10, 60. 2.1935, cf. C.A. 29-2580.
- MASCHMANN. — « Beitrage zur Aktivierung pflanzlicher Proteinassen », *Zschr. f. Physiol. Chem.* 1934-228-141.
- MASCHMANN et HELMERT. — « Ueber die Aktivierung des Papains durch vitamin C oder vitamin C Eisen », *Zschr. f. Physiol. Chem.* 1934, t. CCIV, p. 56.
- METTIER (S.R.), et CHEW (W.B.). — « Anémie scorbutique. Effet d'un régime vitaminé sur la formation du sang dans le scorbut expérimental du cobaye », *J. Exp. méd.* 1932, 55, 971; *Le Nourrisson*. N° 6-19-34.
- MICHAUX (M^{lle}). — *Recherches comparatives sur les humeurs et les organes du cobaye normal soumis à un régime scorbutigène*. Thèse Doct. en Sciences. Paris, 1929, t. CCLXX CCLXXXII.
- « Les teneurs du sang total en calcium total et l'élimination de cet élément par la voie rénale au cours du scorbut chronique et du scorbut aigu », *C.R. Acad. Sci.* 1933, t. CLXXXVII, p. 865.
- MICHEL und KRAFT. — « Die Konstitution des Vitamins C. Hoppe Seyler's », *Zschr. f. Physiol. Chem.* 1933, t. CCXV-III, p. 280.
- MILLER, SIEHRS and BRAZDA. — « Glucuronic acid as a growth factor in guinea pig. Proc », *Soc. exp. Biol. and Med.* 1933, t. XXX, p. 630.
- MOLL. — « Uber vitamin C zur Methodik der biologischen Wertbestimmung von vitamin C », *Deutsch Med. Wochenschr.* 1934, 60-1197.
- MOORE and RAY. — « Vitamin C and hexuronic acid », *Nature*, 1932, t. LXXX, p. 997.
- MOURIQUAUD. — « Les phases de curabilité et d'incurabilité des dystrophies alimentaires », *Presse méd.* 1935, 25-491.
- « La suralimentation équilibrée et la suralimentation déséquilibrée dans la genèse du rachitisme et du scorbut », *Arch. Méd. des Enfants*, 1929, t. XXXII, p. 395.
- MOURIQUAND et LEULIER. — « Avitaminose C (avec ou sans tuberculose) et cholestérine du sang et des surrénales », *C. R. Acad. Sci.* 1925, t. CLXXXI, p. 434.
- MOURIQUAND, MICHEL et SNYAS. — « Extrait thyroïdien et lésions de carence expérimentale », *C.R.S.B.* 1923. t. LXXXVIII, p. 214.

- MOURIQUAND et SCHOEN. — « Influence protectrice de la gestation sur la carence en vitamine », *C.C.R. Acad. Sci.* 1933, t. LCXXXVII, p. 203.
- MUELLER. — « Skorbut und Haemorrhagische Diathese », *Central bl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* 1933, t. LVIII, p. 305.
- PARSONS. — « The antiscorbutic content of certain body tissues of the rat », *Journ. biol. chem.* 1920, t. XXXXIV, p. 587.
- PAGNIEZ. — « Quelques aspects de la question de la vitamine C », *Presse Méd.* N° 40, 035, 804.
- PARSONS and REYNOLDS. — « The depletion of vitamin C in the liver of the guineapig on a scorbutic ration », *Journ. Biol. Chem.* 1924, t. LIX, p. 731.
- PURR. — « Studies on the reversible inactivation of papain and cathepsin », *Biochem. J.* 1935-29-5.
- « The influence of Vitamin C (ascorbic acid) on plant and animal amylases », *Biochem. J.* 1934-28-1141.
- QUASTEL et WHEATLEY. — « An effect of ascorbic acid on fatty acid oxidations in the liver », *Biochem. J.* 1934-28-1014.
- RANDOIN. — « Sur le degré d'activité antiscorbutique de l'acide ascorbique », *C.R. Soc. Biol.* 1934, t. CXVI, p. 4.
- « La question des vitamines, t. LI. Le facteur antiscorbutique », *Publication de Soc. Chimie Biol.* Masson, Paris, 1923.
- « La standard international et l'unité internationale de vitamine A », *Bul. Soc. Chim. Biol.* 1933, t. XV, p. 637.
- « Rapport de la deuxième conférence internationale sur l'étalonnage des vitamines », Londres 1934, *Bul. Soc. Ch. Biol.* 1935-17-67.
- RANDOIN et LOPEZ LOMBA. — « Production de scorbut chez le cobaye et le lapin jeune au moyen d'un nouveau régime biochimiquement équilibré et seulement dépourvu de facteur », *C.R. Acad. Sc.* 1923, t. CLXXVI, p. 1003.
- RANDOIN et MICHAUX. — « Variations comparatives de la teneur du foie et de la rate en eau, acides gras et cholestérol chez le cobaye normal et chez le cobaye soumis à un régime privé de vitamine antiscorbutique », *C.R. Acad. Sci.* 1928, I, 187, p. 146.

- RANDOIN et NETTER. — « La nature chimique de la vitamine C ou des vitamines C », *Bul. Soc. Chim. Biol.* 1933, t. XV, p. 275.
- RANDOIN et SIMONNET. — « Les données et les inconnues du problème alimentaire. II. La question des vitamines », *Les Presses Universitaires*. Paris, 1927.
- RAY. — « Studies on vitamin C of the chick embryo », *Bioch. J.* 1934, t. XXVIII.
- REICHSTEIN, GRUERNER and OPPENAUER. — « Die synthese der d-Ascorbinsäure (d. fern des C. Vitamins) », *Helv. Chim. Acta*, 1933, t. XVI, p. 561.
- RYGH. — « Das vitamin C », *Ergebn. d. Physiol.* 1933, t. XXXV, t. XVI, p. 369.
- ROHNER, SANDERS and BEZSSONOFF. — « Synthesis of vit. C. by the infant », *Nature*, 1934, t. CXXXIV, p. 142.
- ROHNER, BEZSSONOFF et STOERN. — « Sur l'excrétion urinaire de la vitamine C. », *C.R. Soc. Biol.* 1934, t. CXVI, p. 387.
- « La synthèse de la vitamine C dans l'organisme du nourrisson », *Le Nourrisson*, 1934, 22-286.
- « Sur le rôle des vitamines liposolubles dans la synthèse de la vitamine C par l'organisme animal », *C.R. Soc. Biol.* 1935, 118-57.
- SCHROEDER. — « Ueber die Hemmung der Dopareaktion durch das Vitamin C », *Klin Wochenschr.* 1934-13-553.
- SHIMADA. — « Experimental scurvy Urine and blood oactu acid in scorbutic guinea pig », *J. Biochan* 1934-20-147.
- SIMOLA. — « Uber den Komplecentgehalt bei A und C avitaminose », *Acat. soc. Med. fenn. Dicode.* 1933 A. 16 H, I. N° 2 p. 1.
- SODERSTROM AND TORNBLOM. — « Comparative investigation inton the oxygen consumption of scorbutic and normal guinea pig. », *Upsala Lakazi forenings forhandlingar*, 1932, t. XXXVIII, p. 6.
- SUOMALAINEN. — « Ueber den Einfluss der C. Avitaminose auf den Lipase und Katalasegehalt des Tierkoerpers », 1933, t. CCLIX, p. 200.
- SVIRBELY. — « The ascorbic acid content of the adrenals and livers of different animals », *Biochem J.* 1933, t. XXVII, p. 960.

- SZENT-GYORGYI. — « Die Chemie der Nebennierenrinde », *Nature*, 1927, t. CXIX, p. 782.
- « Observations on the fonction of peroxydas systems and the chemistry of the adrenal cortex. Description of a new carbohydrate derivative », *Biochem J.* 1927, t. XXII, p. 1387.
- « Identification of vitamine C », *Nature*, 1933, t. CXXXI, p. 225.
- « L'acide ascorbique (vitamin C), *Bull. Soc. Chim. Biol.* 1933, t. XXV, p. 694.
- SZENT-GYORGYI and HAWORTH. — « Hexuronic acid (ascorbic acid) as the antiscorbutic factor », *Nature*, 1933, t. CXXXI, p. 24.
- TILLMANS, HIRSCH und VAUDEL. — « Das Reduktionsvermoegen pflanzlicher Lebensmittel und seine Beziehung zum Vitamin C. Die Reindarstellung des reduzierenden Stoffes aus Hagebutten und seine Identitaet mit dem Vitamin », *Ztschr. f. Untersuch. d. Lebensmittel*, 1933, t. LXV, p. 145.
- TILLMANS. — « Das antiskorbutische Vitamin », *Z. Untersuch. Lebensmitt.* 1930, t. CXX, p. 34.
- TEERNBLOM. — « Testing of ascorbic acid with respect to its effect on the oxygen-intake of guinea pigs », *Skand. arch. f. physiol.* 1934-68-171.
- WESTIN und GOSTA. — *Ueber Zahnveraenderungen in Faellen von Skorbut bei homo halril sehr.* Stockholm, 1931.
- WILCKEN (A.). — « Prescription judicieuse des vitamines en vue de leur action sur le système dentaire », *Prof. med.* N° 18, 350, 747.
- ZILVA. — « Hexuronic acid as the antiscorbutic factor », *Nature*, 1932, t. CXXIX, p. 690.
- « The antiscorbutic activity of the cortex of the suprarenal gland of the ox », *Bioch. J.* 1932, t. XXVI, p. 2182.
- ZONDEK et KLUSSMANN. — *Arck. f. kemi Mineral. Och. Geol.* 1932, t. XI, p. 2.

